

**DONNÉES NOUVELLES**  
**SUR LE**  
**TRAITEMENT DU PALUDISME**

---

**THÈSE**

pour le Doctorat en Médecine  
présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 1933  
par

**LAGET EDOUARD**  
né le 12 Octobre 1906 à Meurad (Algérie)

---

**JURY**

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| MM. AUBRY, <i>Professeur de Clinique médicale</i> .....                | Président |
| SENEVET, <i>Professeur de Parasitologie et Zoologie médicale</i> ..... | Juges     |
| LEBON, <i>Professeur de thérapeutique</i> .....                        |           |
| LACROIX, <i>Chargé des fonctions d'Agrégé</i> .....                    |           |



# DONNÉES NOUVELLES SUR LE TRAITEMENT DU PALUDISME

---

## THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 1933

par

**LAGET EDOUARD**

né le 12 Octobre 1906 à Meurad (Algérie)

---

## JURY

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| MM. AUBRY, <i>Professeur de Clinique médicale</i> .....                | Président |
| SENEVET, <i>Professeur de Parasitologie et Zoologie médicale</i> ..... | Juges     |
| LEBON, <i>Professeur de thérapeutique</i> .....                        |           |
| LACROIX, <i>Chargé des fonctions d'Agrégé</i> .....                    |           |

# UNIVERSITE D'ALGER

## FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

|                       |   |                           |
|-----------------------|---|---------------------------|
| DOYEN .....           | } | MM. LEBLANC (I. I. I. I.) |
| DOYEN HONORAIRE ..... |   | HERAIL (I. I. I.)         |
| ASSESSEUR .....       |   | GILLOT (I. I.)            |

### PROFESSEURS

|                                                                                    |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Clinique ophtalmologique .....                                                     | CANGE (I. I. I.)            |
| Clinique médicale et hygiène infantile .....                                       | GILLOT (I. I.)              |
| Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanée ..... | RAYNAUD (I. I. I. I.)       |
| Clinique chirurgicale .....                                                        | COSTANTINI (I. I. I. I.)    |
| Clinique obstétricale et puériculture du premier âge .....                         | LAFFONT (I. I. I. I.)       |
| Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie .....                              | LOMBARD (*. I. I. I.)       |
| Clinique médicale .....                                                            | AUBRY (I. I. I. I.)         |
| Histologie et Embryologie .....                                                    | WEBER (I. I. I. I.)         |
| Anatomie pathologique .....                                                        | POUJOL (I. I.)              |
| Chimie biologique et médicale .....                                                | MAILLARD (I. I. I.)         |
| Hygiène, hydrologie et climatologie .....                                          | N...                        |
| Physiologie .....                                                                  | TOURNADE (O. I. I. I. I.)   |
| Pharmacie .....                                                                    | MUSSO (I. I.)               |
| Médecine légale .....                                                              | GIRAUD (I. I. I. I.)        |
| Anatomie .....                                                                     | LEBLANC (I. I. I. I.)       |
| Microbiologie et cryptogamie .....                                                 | PINOY (I. I. I.)            |
| Physique médicale .....                                                            | PORTES (I. I. I. I.)        |
| Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire .....                          | CABANES (I. I. I. I.)       |
| Parasitologie et zoologie médicale .....                                           | SENEVET (I. A. I.)          |
| Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie .....                               | MUNSCHENDORFF (I. I.)       |
| Botanique et matière médicale .....                                                | FOURMENT (A. I. I. O. O. *) |
| Pathologie générale et pathologie médicale .....                                   | POROT (I. I. I.)            |
| Thérapeutique .....                                                                | LEBON (I. I. I. A. O.)      |

### PROFESSEUR SANS CHAIRE

|                           |             |
|---------------------------|-------------|
| COURBIER (I) Agrégé ..... | Histologie. |
|---------------------------|-------------|

### PROFESSEURS HONORAIRES

|                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| ARGAUD (I. I. I.) | HERAIL (I. I. I.) |
|-------------------|-------------------|

### CHARGÉS DE COURS

|                                                      |                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------|
| Enseignement théorique des élèves sages-femmes ..... | MM. FUSTER (*. I. I.) |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie .....              | ABOULKER (I. I. I.)   |

### AGRÉGÉS

|                                         |   |                       |
|-----------------------------------------|---|-----------------------|
| Chirurgie .....                         | } | DUBOUCHER (I. I.)     |
|                                         |   | FERRARI (I. I.)       |
|                                         |   | MOGGI (*)             |
| Médecine .....                          |   | N...                  |
| Physiologie .....                       |   | N...                  |
| Anatomie .....                          |   | HERMANN (*. A. I. O.) |
| Chimie médicale .....                   |   | RIBET (I. A. O.)      |
| Obstétrique .....                       |   | N...                  |
| Histoire naturelle pharmaceutique ..... |   | HOUEL (*. I. A. I.)   |
|                                         |   | N...                  |

### AGRÉGÉ LIBRE

|                   |         |
|-------------------|---------|
| Physiologie ..... | BATTEZ. |
|-------------------|---------|

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



JE DÉDIE CETTE THÈSE

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE ET A MA MERE

*Faible témoignage de ma profonde affection.*

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE DOCTEUR AUBRY

*Médecin des Hôpitaux*

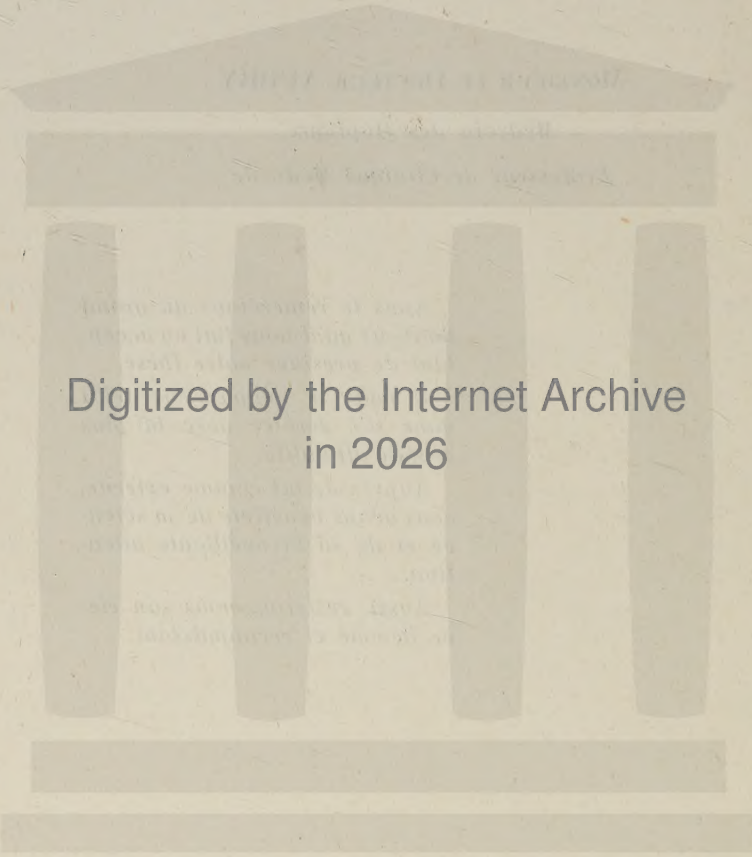
*Professeur de Clinique Médicale*

*Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre thèse.*

*Il nous a toujours accueilli dans son service avec la plus grande affabilité.*

*Auprès de lui comme externe, nous avons bénéficié de sa science et de sa bienveillante attention.*

*Aussi, resterons-nous son élève dévoué et reconnaissant.*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR SENEVET

*Professeur de Parasitologie et de Zoologie Médicale*

MONSIEUR LE DOCTEUR LEBON

*Professeur de Thérapeutique*

MONSIEUR LE DOCTEUR LACROIX

*Chargé des fonctions d'Agrégé*

*En témoignage de ma très  
grande et très respectueuse re-  
connaissance.*



MONSIEUR LE DOCTEUR LEMAIRE

*Médecin des Hôpitaux*

*Grâce à la large hospitalité que vous nous avez offerte, spontanément, dans votre service d'El-Kettar, grâce à vos conseils et à votre confiance en nous, nous avons pu réaliser la partie la plus intéressante de notre travail.*

*Quel honneur plus grand pourriez-vous nous faire ?*

*Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et l'Assurance de notre attachement indéfectible.*

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

*Témoignage de reconnaissance  
pour la cordialité avec laquelle  
ils nous ont soutenus pendant  
et après.*

A Monsieur FLANDRIN

*Elle nous vint dans la partie  
la plus grande de notre hese les  
carnes de glorieuse nous lui  
en restons toujours oblige*



## Introduction

---

*Le paludisme est une des endémies les plus répandues qui soient. Il a, au cours des siècles, profondément influé sur le développement de la civilisation humaine et le rôle qu'il joue encore de nos jours est considérable. D'après les statistiques de feu le DR BALFOUR, ancien Directeur de l'Institut des Maladies tropicales de Londres, le nombre des paludéens s'élève à 700.000.000 environ, chiffre qui correspond à près d'un tiers de la population du globe. Le nombre des décès annuels attribuables directement à l'infection palustre est estimé à 2 millions, mais les dégâts causés par l'endémie sont plus néfastes encore si l'on tient compte des innombrables sujets chroniquement infectés dont la résistance amoindrie constitue un terrain favorable à l'éclosion d'autres affections, notamment la tuberculose.*

*La mortalité infantile et la régression du chiffre des naissances sont particulièrement frappantes dans les régions impaludées et doivent être considérées comme des conséquences du paludisme chronique. Ajoutons que l'aptitude au travail et le rendement économique sont fortement influencés par le paludisme.*

*Le paludisme n'est nullement une maladie exclusive des zones intertropicales; on l'observe également dans les pays à climat tempéré. Il n'en reste pas moins qu'il est particulièrement répandu dans*

*les pays chauds. Il a été incontestablement le plus grand facteur morbide observé en Algérie au cours de ces dernières années.*

*En 1928, à la suite de pluies et d'inondations, sa gravité s'est traduite dans toute l'Afrique du Nord et plus particulièrement dans le département d'Oran par une mortalité relativement élevée. En 1932, il vient de manifester dans l'Est de la colonie un caractère inaccoutumé de virulence. Les opérations de recrutement chez les indigènes ont montré qu'en moyenne 1 conscrit sur 60 se trouve chaque année inapte du fait de la cachexie paludéenne.*

*On a évalué à environ 100 millions de journées par an le chômage dû au paludisme en Algérie. Aussi modestement qu'on évalue le prix de la journée de travail, c'est une somme de plusieurs centaines de millions de francs perdue annuellement pour la colonie.*

*Malgré l'importance du fléau, nous n'avions à notre disposition jusqu'à ces dernières années qu'un seul agent thérapeutique, la quinine.*

*Ce médicament permet dans une grande proportion des cas de juguler rapidement les accès, s'il est employé à doses suffisantes. Mais, outre que ces fortes doses ne sont pas exemptes d'inconvénients pour le patient, elles sont, de plus, insuffisantes pour une stérilisation totale et le nombre des récidives après un traitement à la quinine bien conduit est toujours relativement très élevé. De plus, le sujet, même cliniquement guéri, reste un porteur de gamètes s'il a été infecté avec le *Plasmodium falciparum*, et par conséquent constitue une source d'infection pour son entourage.*

*De nombreux médicaments ont été essayés, qui ont montré, à l'usage, leur inefficacité. Depuis quel-*

ques années, sont apparus deux nouveaux produits synthétiques : la Plasmochine et l'Atébrine.

Nous avons voulu étudier l'action de ces composés :

Pour cela, nous nous sommes d'abord rendus à Elberfeld, en Allemagne, dans les laboratoires où ils avaient été découverts. Nous avons pu parler avec les inventeurs et nous rendre compte sur place des méthodes de travail qui ont permis leur essai.

Il nous est agréable de rendre ici hommage à l'amabilité avec laquelle les bibliothèques et les laboratoires nous ont été ouverts, à nous, qui venions uniquement à titre d'observateur étranger, dont on s'est plu scrupuleusement à respecter l'indépendance.

Nous avons pu, d'autre part, faire l'essai clinique et thérapeutique de ces deux produits, depuis juillet 1932, chez les paludéens traités dans le service spécial de l'hôpital d'El Kettar.

Je suis heureux de profiter de cette occasion pour remercier vivement M. le Docteur LEMAIRE de sa généreuse hospitalité et du bienveillant concours qu'il nous a prêté au cours de nos travaux.

---

Nous avons divisé cette étude de la façon suivante :

CHAPITRE PREMIER. — Rappel des notions parasitologiques et cliniques sur le paludisme.

CHAPITRE DEUXIÈME. — Les médicaments, leurs origines, leurs effets expérimentaux.

CHAPITRE TROISIÈME. — Observations cliniques.

CHAPITRE QUATRIÈME. — Avenir de la prophylaxie du paludisme.

## CHAPITRE PREMIER

---

### Rappel des notions parasitologiques et cliniques sur le paludisme

---

L'agent pathogène de la malaria a été découvert en 1880 par LAVERAN. C'est LAVERAN qui a identifié les formations pigmentées observées avant lui, par d'autres auteurs dans le sang des paludéens, comme les parasites responsables de la maladie. La découverte de LAVERAN a été confirmée peu après par plusieurs chercheurs italiens. C'est GOLGI qui, en 1885, parvient à établir le cycle évolutif des parasites des fièvres Quarte et Tierce dans le sang. En 1897, à l'instigation de Sir PATRICK MANSON, RONALD ROSS découvre le cycle évolutif sexué du parasite dans l'organisme du moustique et, peu après, Grassi finit par établir toute l'évolution du parasite dans ses détails.

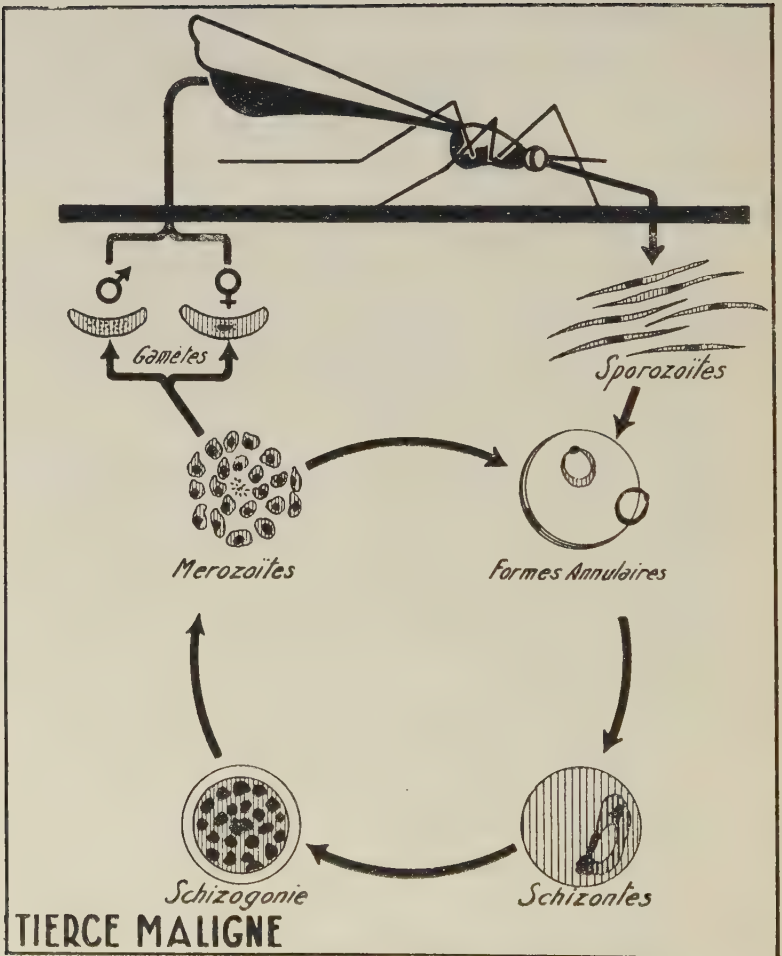
Les trois espèces du paludisme humain universellement reconnues sont les suivantes :

*Plasmodium vivax* (GRASSI et FELETTI), agent de la fièvre tierce bénigne.

*Plasmodium malariae* (LAVERAN), agent de la fièvre quarte.

*Plasmodium falciparum*, agent de la fièvre tierce maligne.

Une quatrième espèce a été décrite dans ces derniers temps par STEPHENS : le *plasmodium ovale*.



D'après les recherches de JAMES, NICOL et SHUTE, cette espèce présente certaines particularités aux points de vue morphologique et clinique, mais elle n'a, pratiquement, qu'une importance secondaire.

Toutes les trois espèces de parasites malariques présentent, dans le sang de l'homme, un cycle évolutif asexué. De petites formes parasitaires pénètrent dans les globules rouges, s'y développent en détruisant l'hémoglobine qu'elles transforment en pigment. Au cours de ce processus, le noyau des parasites arrivés à maturité finit par se diviser et donne naissance à de nombreux éléments jeunes: les « mérozoïtes ».

Les mérozoïtes à leur tour envahissent d'autres globules rouges et le cycle que nous avons décrit recommence. En dehors de ce cycle asexué, appelé aussi schizogonie, il y a un autre cycle évolutif des parasites malariques dans l'organisme de l'agent vecteur, le moustique. Il s'agit ici de la reproduction des formes sexuées, les gamétocytes, qui sont ingérés par le moustique au moment de la piqûre. Ces gamètes, après fécondation dans l'organisme de l'insecte, passent successivement par différents stades d'un cycle évolutif qui aboutit à des formes spéciales appelées « sporozoïtes ». La piqûre du moustique les inocule à l'organisme humain. Les détails de l'évolution du protozoaire peuvent être reconnus sur des préparations colorées. Cette coloration se fait surtout par la méthode de GIEMSA par laquelle le protoplasma est coloré en bleu et les noyaux en rouge.

LAVERAN avait cru que tous les parasites du paludisme appartenaient à une seule espèce, mais de nos jours on admet généralement qu'il en existe trois espèces dont la morphologie et l'évolution présen-

tent une série de différences et qui, au point de vue clinique, sont susceptibles de déclancher des manifestations caractéristiques propres à chaque espèce. Bien entendu, cela n'exclut nullement la possibilité de coexistence chez le même individu de plusieurs infections produites par deux ou les trois parasites. Ce sont les « infections mixtes ».

### **Parasite de la fièvre tierce bénigne**

(*PLASMODIUM VIVAX*: GRASSI ET FELETTI)

Les formes jeunes du parasite provenant de la schizogonie se caractérisent par une grande motilité à l'intérieur des hématies. Leurs mouvements ressemblent à ceux qu'on observe chez les amibes, en règle générale, on peut aisément mettre en évidence le pigment provenant de la destruction des globules rouges. Les grains pigmentaires sont très fins et ont une couleur brun-clair. Seules, les formes très jeunes, ne présentant qu'un diamètre de  $1,5 \mu$  à  $3 \mu$ , ne contiennent pas encore de pigment.

Les préparations colorées (frottis) d'après GIEMSA permettent de reconnaître les jeunes parasites ronds comme des disques, bleus portant un noyau rouge. Leur diamètre est d'environ  $1/5$  à  $1/4$  de celui des globules rouges. En croissant, il se produit dans l'intérieur des parasites une vacuole, ce qui leur donne l'aspect annulaire caractéristique dont le diamètre est d'un tiers de celui des hématies. Le protoplasme des parasites devient de plus en plus abondant et, après étalement sur lame, ils ressemblent fortement à des amibes. Plus les parasites augmentent de taille, plus ils se pigmentent et deviennent épais. Ils

finissent par remplir la plus grande partie de l'hématie et par offrir une forme de plus en plus ronde; la vacuole disparaît, le noyau se divise par mitose. Le pigment distribué d'abord assez uniformément par tout le corps parasitaire se met à s'agglomérer. Le parasite, appelé à ce stade évolutif « schizonte », continue à croître et finit par dépasser les dimensions d'une hématie normale. Généralement, on peut observer la formation de 12 à 24, mais le plus souvent de 16 noyaux. A la division du schizonte, chacun de ces noyaux forme un mérozoïte. Le pigment reste séparé des mérozoïtes comme corps résiduel et finit par être résorbé par les cellules endothéliales et les monocytes. La durée de ce cycle évolutif est de quarante-huit heures environ.

On observe parfois qu'un seul globule rouge est envahi par plusieurs parasites, mais dans cette forme du paludisme ce phénomène s'observe bien plus rarement que dans la fièvre tierce maligne; on ne le constate que dans les infections très graves.

Les altérations des hématies parasitées sont du plus haut intérêt: celles-ci augmentent considérablement de volume, pâlisent et, si la coloration est bonne, présentent à toute leur surface un pointillé « sui generis » qu'on a convenu d'appeler « granulations de SCHUFFNER »; ce phénomène est très caractéristique de la fièvre tierce bénigne. Inutile de dire que les altérations des globules rouges s'intensifient au fur et à mesure que croît le parasite. Le plus souvent, il est possible de déceler les différentes formes sexuées dès la première invasion, c'est-à-dire au cours des premières périodes de reproduction, 12 à 20 jours environ après l'incubation des infections récentes; on les trouve toujours de 10 à 14 jours après la première apparition des formes schizogoniques. Les

gamétocytes peuvent être distingués des schizontes en cours de croissance par l'absence de la vacuole et par leur forme qui ressemble beaucoup moins aux amibes que celle des schizontes. Les altérations des globules rouges, cependant, sont les mêmes que celles que l'on observe pour les schizontes.

Les gamétocytes adultes représentent de grands disques entourés d'un bord mince du globule rouge fortement augmenté de volume. Ils sont fortement pigmentés et ne présentent, contrairement aux schizontes adultes, qu'un seul noyau. On distingue des gamétocytes femelles (macrogamétocytes) et des gamétocytes mâles (microgamétocytes). Le protoplasme des macrogamétocytes est foncé, celui des microgamétocytes plus pâle. Le noyau des macrogamétocytes est petit, de forme plutôt ronde, et il siège à proximité du bord, alors que celui des microgamétocytes est plus grand, se présente souvent en forme de bandelette et est logé au centre du parasite.

---

### **Parasite de la fièvre quarte**

(PLASMODIUM MALARIAE (LAVERAN))

L'hématozoaire responsable de la fièvre quarte chez l'homme présente cette analogie avec celui de la fièvre tierce que toutes les phases schizogoniques se trouvent dans le sang circulant. Il s'en distingue surtout par une durée plus longue de son cycle évolutif qui est de 72 heures. En règle générale, les parasites sont plutôt petits et leurs dimensions ne dépassent pas celles d'une hématie de grandeur normale. Les hématies parasitées ne paraissent ni augmentées de volume, ni décolorées, ni ponctuées.

Les schizontes jeunes présentent des mouvements beaucoup plus lents que ceux du *Plasmodium vivax*. Leurs mouvements s'arrêtent même complètement lorsqu'ils arrivent à l'état adulte. Colorés sur lame, les parasites jeunes, encore dépourvus de pigment, présentent un aspect annulaire qui a beaucoup d'analogie avec celui des formes annulaires de la fièvre tierce bénigne. Dans les formes plus âgées, le pigment est en grains plus gros et de couleur plus foncée que celui des parasites de la f. tierce bénigne. Comme le parasite en état de croissance ne tarde pas à perdre sa vacuole, il présente un aspect plus épais que le *plasmodium vivax*. Plus tard, il présente une forme en bandelette toute particulière s'étendant à travers le globule rouge, d'un bord à l'autre (« en bande équatoriale »). Sa largeur varie avec la phase de développement.

Lorsque le parasite arrive à l'âge de cinquante heures environ, son noyau se divise pour la première fois ; cette division est suivie plus tard de deux autres. Le schizonte adulte arrive généralement à une taille telle qu'il remplit tout l'intérieur du globule rouge. Enfin, le pigment abondant se collecte dans le centre du parasite et il se forme, d'ordinaire, 8 mérozoïtes qui, en règle générale, entourent assez symétriquement (« en forme de rosace ») le centre du corps parasitaire.

Les gamètes adultes présentent à peu près les mêmes dimensions que les globules rouges. Ils sont plus petits que les gamètes de *plasmodium vivax*. Les éléments femelles et les éléments mâles présentent, entre eux, les mêmes différences que les éléments correspondants de *Plasmodium vivax*.

---

### **Parasite de la fièvre tierce maligne**

(PLASMODIUM FALCIPARUM: GRASSI et FELETTI)

---

Les parasites de la fièvre tierce maligne sont plus petits que les deux espèces ci-dessus décrites. A l'état adulte, leur diamètre n'est que de  $5\mu$ . A l'intérieur des globules rouges, ils présentent généralement un aspect annulaire par suite de la vacuole occupant leur centre. Les formes annulaires les plus petites n'occupent qu'un sixième du diamètre du globule rouge. L'anneau protoplasmique est extrêmement ténu et mince ; il ne présente qu'un épaississement à un endroit, le noyau. Ce noyau provoque une espèce de renflement de l'anneau protoplasmique, ce qui donne à ce dernier la forme d'une espèce de « bague à cachet ». Au bout de 6 à 12 heures, les anneaux, qui ont crû rapidement, occupent déjà  $1/4$  ou  $1/3$  du diamètre de l'hématie. Le protoplasme de ces formes s'est épaissi par rapport au noyau et celui-ci paraît souvent allongé. Fréquemment, on peut aussi déceler deux noyaux à la place d'un seul. Assez souvent, le parasite se trouve logé près du bord du globule rouge. Une des caractéristiques du *Plasmodium falciparu* consiste en ce qu'un seul globule rouge est fréquemment parasité par plusieurs hématozoaires, notamment par de petites formes annulaires.

Dans les formes annulaires arrivées au maximum de leur développement et âgées d'à peu près vingt-quatre heures, on peut observer l'apparition de très petits grains d'un pigment brun-noirâtre. Les globules rouges parasités ne perdent ni leur coloration ni ne sont augmentés de volume. A noter comme signe caractéristique, mais très rare, les « taches de MAU-

RER » que l'on peut observer, avec une coloration particulièrement intense, sur les hématies. Le schizonte adulte présente les dimensions de la moitié ou des deux tiers de la grandeur du globule rouge. Il se divise en 8 à 32, la plupart du temps en 10 à 20 petits mérozoïtes.

Les différents stades de la schizogonie se déroulent exclusivement à l'intérieur des viscères. Ce n'est que dans les formes extrêmement graves qu'on peut observer quelques éléments du cycle schizogonique dans le sang périphérique.

La durée de la période de reproduction du parasite, tout comme pour la fièvre tierce bénigne, dure quarante-huit heures. Les recherches se heurtent à certaines difficultés parce qu'il existe le plus souvent dans l'organisme, plusieurs générations (simultanément) et parce que, comme nous l'avons dit plus haut, une partie de l'évolution se déroule dans les viscères, de sorte qu'il est impossible d'en suivre toutes les phases dans le sang périphérique.

Cinq à dix jours environ après l'apparition de la fièvre, on peut quelquefois décèler dans le sang périphérique les premiers gamètes. Leur croissance a également lieu dans les organes internes, notamment dans la moëlle osseuse et dans la rate.

Les gamètes adultes dont la longueur est de 9 à  $14\mu$  et dépasse, par conséquent, la taille d'un globule rouge, sont incurvés; les deux extrémités sont généralement arrondies, de sorte que le parasite ressemble à un haricot. Plus rarement, les deux bouts sont pointus au point que les parasites ont la forme d'une demi-lune. C'est cette dernière forme qui a valu aux gamètes de la fièvre Tierce Maligne le nom de « corps en croissant ».

Il est aisé de distinguer, au point de vue morpho-

logique, les macrogamètes et les microgamètes. Les macrogamètes présentent à la coloration de GIEMSA, un protoplasme bleu foncé, leur noyau est petit et se trouve au centre du parasite et les grains de pigment sont disposés tout près autour du noyau.

Le protoplasme des microgamètes est d'un bleu pâle ou rose, le noyau est grand mais de coloration plus pâle et les grains de pigment se trouvent plus ou moins répartis sur tout le corps parasitaire. C'est la seule distribution du pigment qui permet de distinguer les macrogamètes et les microgamètes vivants. A noter d'ailleurs que les macrogamètes sont toujours plus nombreux que les microgamètes.

---

## **Symptômes cliniques du paludisme**

Si l'on veut comprendre la morbidité du paludisme, il faut, avant tout, se rendre compte du fait qu'une série de symptômes sont conditionnés par l'antagonisme entre le parasite et l'organisme et que l'organisme se trouve sous la dépendance de conditions biologiques créées par l'infestation parasitaire. Notamment, l'apparition des accès de fièvre est liée au cycle évolutif de l'hématozoaire. La périodicité des accès thermiques dépend de la périodicité des essaimages de nouvelles générations parasitaires dans le sang.

Nous allons résumer les signes cliniques des différentes variétés de paludisme :

Dans la fièvre tierce bénigne, les sporozoïtes pénètrent dans le sang circulant par suite de la piqûre du moustique, mais pendant les premiers jours qui

suivent la piqure (période d'incubation) il est impossible de déceler les parasites dans le sang périphérique. La durée de la période d'incubation dépend de plusieurs facteurs. On pense, généralement, que plus le nombre des parasites envahisseurs est grand, plus est abrégée la durée de l'incubation. En règle générale, au bout de huit à douze jours, se produit le premier accès de fièvre. Les jeunes parasites, à leur tour, se développent et se divisent, déclanchant ainsi un nouvel accès fébrile. Chaque cycle dure quarante-huit heures. Nous avons donc un jour afébrile suivi d'un jour avec hyperthermie.

Il en est presque de même pour la fièvre quarte, à cette différence toutefois que les divisions du parasite n'ont lieu que toutes les soixante-douze heures. Aussi, un jour fébrile est-il toujours suivi de deux jours afébriles.

Il va de soi que le tableau clinique se complique s'il y a, simultanément, une seconde ou une troisième infection avec la même variété de plasmodies. La fièvre tierce maligne présente la même périodicité des accès que la fièvre tierce bénigne, mais l'hyperthermie persiste beaucoup plus longtemps (près de 24 heures). L'affaire se complique par le fait que la durée de l'évolution n'est pas la même pour tous les parasites au point que les processus de division peuvent occuper un laps de temps encore plus prolongé et que la courbe fébrile présente un aspect irrégulier. Il peut arriver ainsi, notamment en cas d'infection double par le *Plasmodium falciparum*, qu'il existe un état fébrile ininterrompu. Le tableau symptomatologique peut se compliquer davantage s'il y a simultanément une ou plusieurs infections intercurrentes par les autres variétés de *Plasmodium*.

La période d'incubation se caractérise très souvent par des signes précurseurs précédant l'apparition de la fièvre. Les malades se plaignent de lassitude, de maux de tête et de douleurs lombaires, de phénomènes algiques dans les bras et les jambes et, parfois, dans la région splénique.

Au cours de l'accès fébrile, la température monte rapidement à 40° et à 41°, alors que le malade est pris d'un violent frisson. Quelques heures plus tard, la température tombe et le malade commence à transpirer.

La fièvre s'accompagne de maux de tête, nausées et vomissements. Dans la tierce bénigne, il y a apparition de vésicules herpétiformes aux lèvres. La rate est très douloureuse et fort augmentée de volume (splénomégalie), les téguments présentent une teinte livide subictérique.

Le tableau clinique de la fièvre tierce maligne est beaucoup plus grave ; cette gravité est vraisemblablement due au fait que les parasites se divisent au niveau des capillaires des organes profonds, notamment du cerveau, produisant, parfois, des thromboses de certains vaisseaux. Il en résulte alors le tableau clinique du paludisme pernicieux : les malades se trouvent dans un état d'obnubilation profonde, parfois sans connaissance. Le faciès est congestionné, il y a de la dyspnée, les pupilles sont dilatées et il peut y avoir des signes méningitiques. Dans certains cas, on observe aussi des états d'agitation grave et du délire. Si la fièvre est élevée, la mort peut survenir en état de coma. Nous insistons sur la gravité de ce syndrome, car elle comporte des indications spéciales dans le traitement.

Mentionnons brièvement quelques autres symptômes, comme les manifestations dysentériques

avec selles muco-sanguinolentes, les signes d'une pneumopathie diffuse légère et les états asthmatiformes.

Quant à l'évolution ultérieure, les accès s'atténuent de plus en plus et la maladie passe peu à peu à l'état chronique, à moins que le stade aigu n'ait brisé définitivement la force de résistance du malade et ne l'ait emporté. Les accès fébriles cessent même complètement, mais les parasites continuent à pulluler partie dans le sang partie dans les viscères. C'est pourquoi les malades restent des débilités. L'anémie produite par les accès fébriles et la splénomégalie persistent et aboutissent à la cachexie. Cette « cachexie paludéenne » se trouve surtout dans des pays où la malaria sévit à l'état endémique. Mais la cachexie grave n'est pas le seul stigmate laissé par l'infection : l'immense majorité des infectés non guéris subissent des récidives. Les récidives peuvent survenir plusieurs années même après la phase aiguë, déclanchées le plus souvent par un traumatisme d'ordre général (refroidissement, surmenage, blessures, accouchements, etc.). Il semble qu'il y ait aussi des facteurs climatiques influent sur la genèse des récidives.

Au point de vue clinique, les récidives présentent, d'une façon générale, de l'analogie avec les premiers accès. A noter, toutefois, que les premières rechutes affectent souvent une forme plutôt légère et ce n'est que peu à peu qu'elles augmentent de gravité. Les récidives peuvent être suivies d'un stade plus ou moins long de latence, interrompu périodiquement de nouvelles rechutes. Le paludisme peut traîner ainsi des années et déterminer les états morbides les plus divers.

L'examen du sang est particulièrement important

dans l'appréciation de la gravité et du stade de l'affection. L'étude des globules rouges nous fournit tous les signes de l'anémie, notamment, elle nous indique la diminution du taux d'hémoglobine. Dans les phases chroniques, on observe de la polychromatophilie, ainsi que des hématies granuleuses basophiles ; dans les cas graves, on trouve également des normoblastes.

La formule leucocytaire montre une diminution du nombre des polynucléaires neutrophiles et une augmentation des lymphocytes, surtout des monocytes.

---

## **Diagnostic**

Dans les cas typiques, le diagnostic peut être aisément établi, grâce aux signes cliniques caractéristiques: mouvement fébrile, splénomégalie et lividité des téguments. Le diagnostic est précisé, dans tous les cas, par l'examen microscopique du sang, soit que le sang soit étalé sur lame en couche mince et coloré d'après la méthode de GIEMSA, soit qu'on l'examine d'après la méthode de ROSS, dite « examen en goutte épaisse ».

Pendant les périodes afébriles, notamment dans les cas chroniques, les parasites sont souvent fort clairsemés et, parfois, il est tout à fait impossible d'en trouver un seul dans la préparation microscopique. Dans les cas de ce genre, on peut essayer de déclancher des rechutes par des Shocks.

---

## CHAPITRE DEUXIEME

---

### Les médicaments, leurs origines leurs effets expérimentaux

---

Depuis des siècles, l'humanité possède, contre l'infection malarienne, un médicament spécifique. Celui-ci, le quinquina, écorce de différentes espèces de *Cinchona*, fut importé en 1632 en Europe par des jésuites. Son action curative ne fut pas découverte par des indigènes, comme il est prétendu dans de vieux rapports, mais par des Européens qui ont systématiquement examiné des amers pour établir leur action fébrifuge. Il est hors de doute que l'alkaloïde isolé du quinquina, la quinine, ainsi que plusieurs autres alkaloïdes secondaires du quinquina, doivent être considérés comme agents thérapeutiques spécifiques du paludisme. Cependant, quoique nous disposions de ce médicament, le désir de posséder encore d'autres agents susceptibles de combattre la malaria, était bien légitime. En effet, le traitement quinique, bien que d'une grande valeur thérapeutique, possède plusieurs inconvénients parmi lesquels il convient de citer: les nombreux effets secondaires accompagnant son action, sa saveur amère et, chez quelques malades, son intolérance irrémédiable « l'idiosyncrasie à la quinine ». Outre cela, la durée du traitement est relativement longue et le nombre des récidives est assez considérable malgré un traitement quinique conduit selon les règles,

L'inconvénient le plus marquant du traitement quinique consiste en ce que la quinine reste impuissante vis-à-vis des éléments sexués de la fièvre tierce maligne qui, malheureusement, est la variété paludéenne la plus répandue. On obtient — il est vrai — des guérisons cliniques de tierce maligne au moyen de la quinine, c'est-à-dire la suppression des symptômes, mais comme les gamètes (corps en croissant, persistent dans le sang, les malades restent une source continuelle de contaminations pour leur entourage, les moustiques s'infectant en suçant le sang de ces « porteurs de germes ». En d'autres termes, la quinine est impuissante à interrompre le cycle évolutif néfaste « homme-moustique-homme » auquel est soumise la perpétuation de l'existence de l'hématozoaire. La proposition de ROBERT KOCH de supprimer le paludisme par l'emploi systématique du médicament, devait donc rester irréalisable par suite de l'efficacité restreinte de la quinine. Aussi, chercha-t-on à assainir les pays impaludés, non par le traitement systématique de tous les individus infectés, mais en attaquant le moustique lui-même dans ses gîtes habituels. Cependant, ici aussi on rencontra des difficultés insurmontables et les mesures prises à cet effet n'aboutirent que dans des conditions particulièrement favorables.

L'isolement du principe actif réalisé en 1820 par PELLETIER et CAVENTOU n'a rien changé à cet état de choses, étant donné que l'action insuffisante et les effets secondaires de la quinine sont dûs à la quinine, comme telle, et non aux autres composants de l'écorce. Les essais d'une synthèse de la quinine ont eu d'abord leur source dans des besoins économiques et ce n'est que dans les dernières dizaines d'années qu'on a été guidé par la préoccupation d'améliorer son action.

En 1897, SKRAUP identifia, dans laquinine, la molécule quinoléique et, en 1894, KÖNIGS trouva, dans la quinine, la méroïne dont il détermina également la formule de constitution.

En 1907, enfin, RABE établit la formule entière de la quinine qui, aujourd'hui, est universellement reconnue. Cependant, jusqu'à présent tous les efforts en vue de préparer une quinine synthétique intégrale ont échoué; cette préparation, d'ailleurs, n'aurait qu'un intérêt tout théorique vu la complexité de la molécule quinique, d'autant que le produit naturel est relativement bon marché et qu'il ne répond pas aux desiderata d'un antimalarique idéal.

De nombreuses tentatives ont été faites en vue de combler les lacunes que présentait l'efficacité de la quinine en modifiant sa constitution chimique. D'autres substances chimiques ont été également soumises à l'essai dans le traitement du paludisme et l'on a découvert, par exemple, que le bleu de méthylène (EHRlich et GUTTMANN) était susceptible d'exercer une action relativement satisfaisante sur la fièvre quarte. On a encore établi que certaines combinaisons arsenicales telles que le Stovarsol ont une certaine action sur la tierce bénigne lorsqu'elles sont adjointes à la quinine (WERNER, MARCHOUX, FOURNEAU). Ce n'est qu'en 1926 que les chimistes SCHULEMANN, SCHÖENOEFFER et WINGLER d'une part, et le médecin ROEHL d'autre part, ont trouvé, grâce à une intelligente collaboration, la Plasmochine, nouvel agent thérapeutique du paludisme.

Comme il est impossible de transmettre le paludisme humain à des animaux de laboratoire, on en est réduit, pour effectuer des essais chimio-thérapeutiques, à faire des expériences « modèles » sur

des oiseaux atteints de paludisme aviaire. Ces expériences ont largement contribué à l'éclaircissement d'une série de questions d'ordre étiologique et immuno-biologique dans le domaine de la malarialogie.

L'agent pathogène du paludisme aviaire, *Proteosoma Relictum*, a été découvert par GRASSI et FELETTI. KOPANARIS et les frères SERGENT, eux, ont établi que, dans certaines conditions, la quinine est susceptible d'agir sur le paludisme des oiseaux. ROEHL, se basant sur les travaux d'autres auteurs, est parvenu à établir une méthode d'après laquelle on peut traiter « par voie buccale » des oiseaux impaludés. Cette méthode a permis d'effectuer des recherches en séries au sujet des différentes substances synthétiques et d'examiner leur activité thérapeutique. Grâce à sa méthode, ROEHL est parvenu à constater l'efficacité antimalarique de la Plasmochine.

La synthèse chimique de la Plasmochine est due à SCHULEMANN, SCHOENHOEFER et WINGLER. En réalisant leurs essais de synthèse, ces auteurs ne partirent pas de la quinine (point de départ décevant de tant d'autres chercheurs), mais du bleu de méthylène. La première combinaison étudiée par ROEHL qui semblait présenter certains avantages au point de vue thérapeutique était un dérivé du bleu de méthylène lequel, à la place d'un reste alcoylique, possédait un groupe amino-alcoylique. Cette combinaison, pourtant, avait encore les caractères d'un colorant. Cependant, les expériences recueillies en travaillant avec le bleu de méthylène ont été appliquées au groupement quinoléique en reliant le reste aliphatico-basique au moyen d'un chaînon azotique au noyau quinoléique. La première combinaison de cette série était un dérivé de la 8-amino-quinoléine

dont l'hydrochlorate était encore faiblement coloré en jaune, mais qui ne présentait plus les propriétés d'un colorant proprement dit.

D'autres variations de cette série finirent par faire découvrir des combinaisons plus efficaces parmi lesquelles la Plasmochine, N-diéthyl-amino-isopenthyll-8-amino-6-métoxy-quinoléine a été choisie pour l'essai clinique contre le paludisme humain. C'est SIOLI qui découvrit alors que la Plasmochine agissait contre le paludisme inoculé dans des buts thérapeutiques (fièvre tierce bénigne) à des paralytiques généraux, MÜHLENS et ses collaborateurs ROEHL et SCHULEMANN et de nombreux autres auteurs du monde entier ne tardèrent pas à établir l'efficacité de la Plasmochine sur le paludisme inoculé par piqûre anophélienne (paludisme naturel). Actuellement, le nombre des travaux et ouvrages publiés au sujet de la Plasmochine s'élève à plus de 500 travaux dans les langues les plus différentes du globe terrestre, si bien qu'il serait impossible d'entrer dans leur détail. Je n'insisterai ici que sur un fait de la plus haute importance qui a été universellement reconnu. Indépendamment l'un de l'autre mais presque en même temps, ROEHL et MÜHLENS ont établi que la Plasmochine possède une action spécifique sur les formes sexuées de la fièvre tierce maligne qui, jusqu'ici, avaient été réfractaires à toutes les médications connues.

La plasmochine n'est pas un « succédané » de la quinine. Ses propriétés thérapeutiques diffèrent sensiblement de celles de la quinine. On peut résumer brièvement leurs différentes propriétés thérapeutiques : Dans les fièvres tierce bénigne et quarte la quinine agit aussi bien sur les formes sexuées que sur les formes asexuées des parasites. Dans la fièvre

tierce maligne, par contre, elle n'agit que sur les formes asexuées (schizontes) alors qu'elle est impuissante vis-à-vis des gamètes (corps en croissant). Dans le traitement des fièvres tierce bénigne et quarte, la Plasmochine est aussi active que la quinine ; dans la fièvre tierce maligne, au contraire, son action est presque nulle vis-à-vis des schizontes, mais elle agit spécifiquement sur les gamètes. Elle supprime les corps en croissant et empêche de ce fait l'infection du moustique (BARRER, KOMP et NEWMAN). C'est là, vraisemblablement, la vertu la plus précieuse de la Plasmochine que d'interrompre radicalement le cycle évolutif de l'hématozoaire « homme-moustique-homme » et de permettre ainsi l'assainissement médicamenteux des régions impaludées.

Ainsi, pour combattre la fièvre tierce maligne, plasmochine et quinine sont deux agents thérapeutiques complémentaires remarquables. Mais dans le traitement de la tierce bénigne et de la quarte, la combinaison quinine + plasmochine présente encore des avantages notables sur le traitement par la quinine seule ; en effet, si l'on combine les deux médicaments, on arrive à diminuer considérablement le pourcentage des récidives (de 30 % pour la quinine seule à 7 ou 10 % après traitement mixte quinine + plasmochine) (SINTON, MANIFOLD et autres).

Un autre avantage notable de la plasmochine consiste en ce qu'elle peut être administrée même dans les cas de fièvre bilieuse hémoglobininurique et d'idiosyncrasie à la quinine, sans que le malade coure le risque de voir s'aggraver cette complication grave du paludisme. A en juger par le résultat des expériences très minutieuses effectuées par JAMES, la plasmochine possède une certaine activité étiologoprophylactique contre les sporozoïtes, alors que la

quinine ne permet, comme l'ont démontré WARRINGTON YORK et MACFIE qu'une prophylaxie symptomatique.

Le traitement par la plasmochine tel qu'il était conçu à ses débuts a provoqué d'assez nombreuses intoxications nécessitant l'interruption momentanée ou la cessation du traitement. La littérature mondiale mentionne 4 décès probablement dûs à la plasmochine. Il faut en accuser une erreur de posologie; à cette époque, les malades absorbaient couramment 10, 12 et même dans quelques cas 18 centigrammes de plasmochine par jour. Ces doses excessives étaient cependant tolérées par une grande partie des malades.

Actuellement l'expérience a montré que les faibles doses de 0 gr. 03 et même 0 gr. 02 sont aussi efficaces que les doses plus élevées et ne provoquent pas d'accidents, quelques incidents tout au plus sont signalés nécessitant rarement l'interruption du traitement et ne réapparaissant pas à sa reprise.

Il semble que l'on doive accuser dans ces cas une hypersensibilité individuelle vis-à-vis de la plasmochine plutôt qu'une erreur de posologie.

Divers facteurs paraissent influencer cette intolérance relative. Certaines races semblent plus sensibles que les autres: les Javanais, les nègres de Cuba par exemple.

Les conditions climatiques jouent également un rôle: les Européens sont moins bien tolérants en pays tropicaux qu'en Europe.

Les individus affaiblis par une longue maladie paraissent aussi, plus sensibles au médicament.

L'association quinine + plasmochine a représenté jusque là la combinaison la meilleure pour le traitement de la tierce maligne forme la plus grave sinon la plus résistante du paludisme. Mais la stéril-

sation d'un paludéen demande un traitement d'au moins vingt jours à la dose quotidienne de 0 gr. 03 de plasmochine associée à 0 gr. 90 de quinine.

On conçoit dès lors que tous les laboratoires aient tenté de découvrir des substances synthétiques possédant des propriétés analogues à celle de la quinine et de la plasmochine, mais plus efficaces.

Pour atteindre ce but, les laboratoires d'Elberfeld ont perfectionné le test thérapeutique sur les oiseaux impaludés, parce que la méthode de ROEHL ne permettait pas de distinguer le mécanisme d'action thérapeutique de la quinine d'une part, et, d'autre part, de la plasmochine, sur les parasites de la malaria aviaire. La seule différence qu'il était possible de constater était de nature quantitative et non qualitative.

Ces recherches ont été continuées par KIKUTH. KIKUTH commença par étudier plusieurs variétés du paludisme des oiseaux (Pr. relictum, Pr. cathemerium, Pr. elongatum et Pr. circumflexum); celles-ci sont différenciées à plusieurs points de vue: morphologique, clinique, immuno-biologique. Cependant, si l'auteur avait espéré trouver ici une différence qualitative dans l'activité des deux préparations « standard », il s'était trompé. Le paludisme aviaire ne permettait donc pas d'apporter de nouveaux éclaircissements dans le problème, même après extension de la méthode de ROEHL sur différentes variétés de parasites. Or, il y a quelques années, les deux Brésiliens GODOY et LACORTE avaient constaté que la plasmochine était susceptible d'anéantir les formes sexuées d'un autre protozoaire du sang: l'Haemoproteus.

L'Haemoproteus du pinson des rizières (Calfat) est un protozoaire du sang dont les formes sexuées, les gamètes, pénètrent dans la circulation sanguine

périphérique où elles se développent à l'intérieur des globules rouges. Elles ne se multiplient pas dans le corps de l'oiseau. Leur cycle évolutif sporogonique a lieu dans un autre hôte. Les stades asexués du parasite se trouvent dans les cellules endothéliales des viscères de l'oiseau où ils se développent en schizontes polynucléaires. Les gamètes de l'*Haemoproteus* correspondent donc, biologiquement, aux corps en croissant de la fièvre tierce maligne auxquels ils ressemblent, dans une certaine mesure, au point de vue morphologique. Ce sont des parasites oblongs ou en forme de faucille ou de haricot qui se disposent autour du noyau de l'hématie. Les gamètes mâles se distinguent nettement des gamètes femelles par leur noyau et par la distribution de la chromatine. Les formes asexuées qui, au point de vue biologique, correspondent aux schizontes ou formes annulaires de la fièvre tierce maligne, ne peuvent pas être décelées à l'examen du sang.

KIKUTH s'est basé, dans ses expériences, sur l'infection par l'*Haemoproteus* des pinsons des rizières décrite pour la première fois par ANSCHÜTZ. KIKUTH a constaté alors que la quinine, contrairement à la Plasmochine, n'exerce aucune action sur les gamètes d'*Haemoproteus*. Exactement comme la quinine, plusieurs dérivés acridiniques étaient efficaces contre le paludisme des oiseaux, mais inefficaces contre les gamètes de l'infection par l'*Haemoproteus*. Parmi les nombreuses substances de cette série préparées synthétiquement par MAUSS et MIETZSCH, il y en avait une, l'Atébrine, qui se distinguait par des propriétés toutes particulières.

En chiffres absolus, l'Atébrine était, en ce qui concerne son activité antipaludéenne contre la *malaria aviaire*, très inférieure à la Plasmochine quoi-

que son index chimio-thérapique fut le même que celui de la quinine, à savoir : 1/30. Mais outre la différence quantitative en chiffres absolus, il était impossible de constater une différence qualitative entre l'action de la Plasmochine et celle de l'Atébrine. Il n'en était pas ainsi pour l'infection par l'*Haemoproteus* sur laquelle la Plasmochine exerçait une action nette, alors que, ni l'Atébrine ni la quinine n'étaient efficaces contre les gamètes.

Cependant, lorsqu'on traite par la Plasmochine l'infection haemoprotéidienne des pinsons des rizières, les gamètes ne disparaissent que passagèrement dans le sang pour y faire leur réapparition quelque temps après la cessation du traitement. Ces rechutes s'expliquent par le fait que les schizontes, cantonnés dans les cellules endothéliales des organes internes, ont été insuffisamment influencés par la Plasmochine et persistent dans l'organisme, de sorte qu'ils sont capables de reproduire de nouveaux gamètes.

Dans ses recherches, KIKUTH s'est basé sur l'argumentation hypothétique suivante: *il ne peut plus y avoir de récidives si l'on administre simultanément un médicament qui tue les gamètes (gametocide) et un médicament qui tue les schizontes (schizonticide).*

C'est pourquoi il a traité l'infection haemoprotéidienne des pinsons de rizières en même temps par la plasmochine et par l'Atébrine.

Les oiseaux traités de la sorte restèrent indemnes de récidives. KIKUTH a pensé avoir démontré par cette expérience que l'atébrine était en premier lieu un médicament Schizonticide. Les essais cliniques effectués avec l'Atébrine contre la fièvre tierce bénigne des paralytiques généraux artificiellement

impaludés ont confirmé cette activité antimalarique de l'atébrine. C'est PETER qui, le premier, a établi que dans la fièvre tierce maligne l'Atébrine, comme la quinine, exerce une action destructrice nette sur les schizontes, et reste sans action sur les gamètes.

Par la suite, de nombreux malariologues des pays chauds ont essayé, eux aussi, l'atébrine dans le traitement de leurs malades. Ils ont vu, pleinement réalisés, les espoirs qu'on avait mis en la nouvelle préparation.

Les résultats ci-dessus nous ont incité à effectuer à notre tour des essais thérapeutiques avec la Plasmoquine et l'Atébrine sur des paludéens naturellement infectés.

---

## CHAPITRE TROISIEME °

---

### Observations cliniques

---

Nous avons traité en tout 33 cas.

Cinq malades étaient atteints de tierce bénigne, 19 de tierce maligne, 1 de Quarte pure, 3 d'une infection mixte de tierce bénigne et de fièvre quarte; 1 malade présentait une infection mixte de tierces bénigne et maligne, 3 présentaient une infection mixte de tierce Maligne et Quarte et 1 autre une infection mixte des trois formes de paludisme, (tierces bénigne et maligne et forme quarte).

Beaucoup d'entre eux sont entrés dans le service de M. le Docteur LEMAIRE à El Kettar avec un diagnostic de maladie infectieuse probable; ce qui montre la gravité des cas et l'intérêt de l'examen microscopique du sang qui nous a souvent permis de préciser le diagnostic.

Chaque cas a été examiné: interrogatoire détaillé et description résumée de la symptomatologie. Examen minutieux du sang et, dans tous les cas, numération des globules rouges et blancs, établissement du taux d'hémoglobine et de la formule sanguine.

Nous avons consacré une attention toute spéciale à l'examen micro-parasitologique.

Le sang a été étalé sur lame et coloré d'après la méthode GIEMSA. Dans les cas particulièrement intéressants et notamment là où il s'agissait de contrôler la disparition des parasites consécutive au traite-

ment, nous avons examiné le sang « en goutte épaisse » ou même centrifugé le sang hémolysé, quand il s'agissait de rechercher les gamétocytes.

A tous les malades d'El Kettar les médicaments ont été donnés par nous ou devant nous; aux autres cas, ils ont été donnés par un personnel en qui nous avions toute confiance.

## PREMIERE OBSERVATION

(Service du Docteur LEMAIRE)

M. Aug., homme de 50 ans. — Entré à l'hôpital le 3 juillet 1932 pour troubles gastro-intestinaux.

Comme il résulte de l'interrogatoire, le malade a déjà été atteint de paludisme l'an dernier, car à ses dires il a eu des frissons et de la fièvre ainsi que des sueurs profuses. Ces accès alternants de frissons et d'hyperthermie, suivis de défervescence et de sueurs profuses, se sont répétés tous les deux ou trois jours ou, au moins, une fois par semaine.

En hiver, les accès ont cessé spontanément. Le malade se plaint, en outre, de troubles gastriques dont il est atteint depuis plusieurs années.

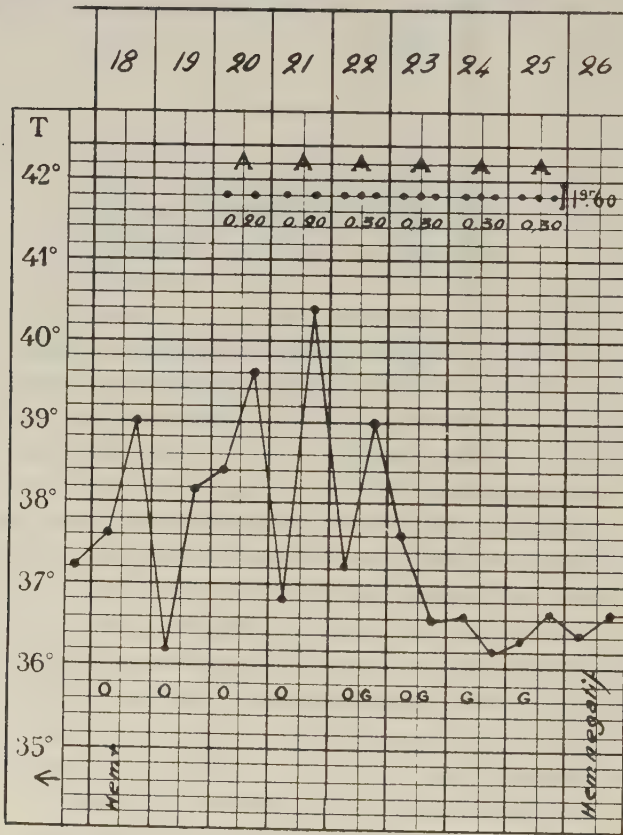
Jusque là le malade n'a reçu aucun traitement médicamenteux.

La nouvelle maladie a débuté le 26 juin :

Frissons subits au cours de la nuit, ascension thermique à 39°5. Au bout de quelques heures, la température baisse et une transpiration abondante apparaît. Ces accès se répètent les 26, 27, 28 et 29 juin. Le malade a reçu, pendant ces quatre jours, en tout 6 grammes de Quinine, sans résultat quelconque.

Le 3 juillet, il entre dans notre service. A l'examen clinique, nous constatons :

Homme très affaibli, gravement atteint. Taches roses sur le ventre, cédant à la pression du doigt.



Obs. 1  
 0 = schizontes  
 G = gamètes

Le malade accuse des douleurs lors de la palpation de ses parois abdominales. Gargouillements in-

testinaux très nets lors de la palpation. A la percussion, la rate peut être délimitée, mais elle n'est pas accessible aux doigts. Le foie ne semble pas présenter de lésions et ne dépasse pas anormalement le rebord costal.

Le nombre des globules rouges est de 3.960.000.

Le nombre des leucocytes est de 6.800.

|                                           |      |
|-------------------------------------------|------|
| Formule leucocytaire: polynucléaires..... | 77 % |
| monocytes .....                           | 22 % |
| lymphocytes .....                         | 1 %  |

Pression artérielle: 11,5/7,5. (VAQUEZ.)

L'examen micro-parasitaire est négatif.

Quelques jours plus tard, défervescence en lysis, légère amélioration de l'état général du malade.

Deux semaines plus tard, le 20 juillet, après extraction d'une dent par le dentiste, la température remonte à 39°; frissons violents. Défervescence de la fièvre le même jour, avec forte transpiration.

A l'examen microscopique, on constate maintenant la présence de formes annulaires de fièvre tierce bénigne.

Nous institutons le traitement par l'Atébrine à raison de 1 comprimé à 0 gr. 10, matin et soir, donc 0 gr. 20 par jour.

Le malade, en dépit des troubles gastriques dont il souffrait, tolère bien le médicament et nous augmentons, au bout de deux jours, la dose de 0 gr. 10. La nouvelle dose est parfaitement tolérée.

Quatre jours après le début du traitement, la fièvre tombe; nous suivons le malade encore pendant deux semaines sans qu'il ne présente de nouveaux accès de fièvre. Le quatrième jour après le début du traitement, on ne peut plus déceler d'éléments

asexués du parasite dans le sang, mais encore de nombreux gamètes.

Le septième jour (après le début du traitement), le sang est complètement débarrassé de parasites et les examens restent négatifs tant que le malade se trouve sous notre surveillance (11 jours).

Pendant tout le traitement et après, nous n'avons pas observé d'effets secondaires fâcheux quelconques.

---

#### *OBSERVATION N° 5*

(Service du Professeur GILLOT)

Bois. Yvo., jeune filette de 12 ans. — En traitement dans le service de Cl. BERNARD depuis le 11-7-32 pour bacillose pulmonaire.

Le 21-7-32; le 23 et le 25, accès de fièvre.

Au cours du dernier accès la température s'élève à 41°3.

L'examen du sang révèle des Hématozoaires de Tierce Bénigne.

Le 26: on donne 0 gr. 20 d'Atébrine à la malade, et les quatre jours suivants 0 gr. 30.

Le 27: jour d'accès; la température ne s'élève plus qu'à 37°4, mais cliniquement la malade ne présente pas d'accès. On note un léger fébricule les jours suivants, mais il faut peut être en accuser l'état pulmonaire.

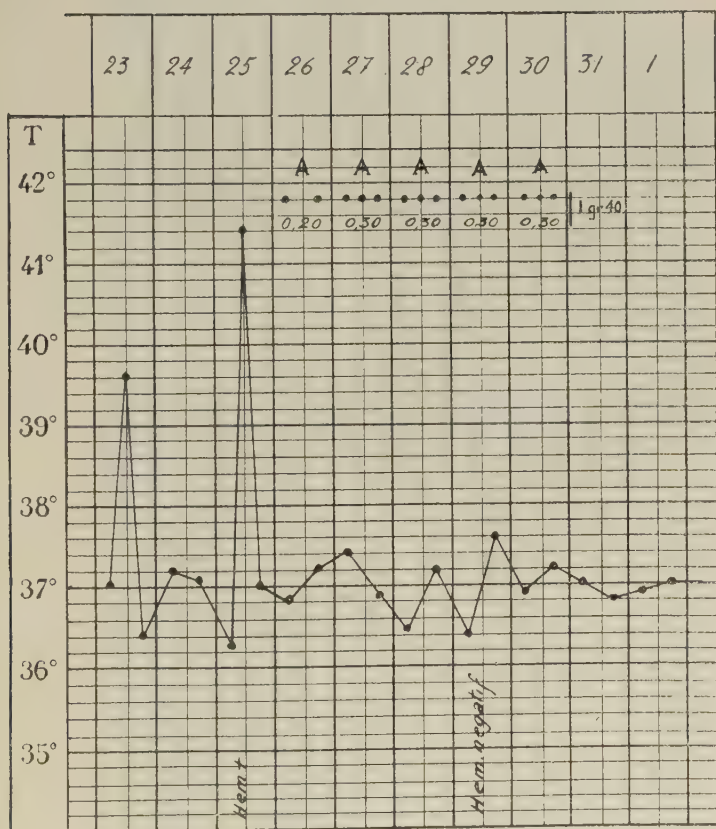
Les parasites disparaissent du sang périphérique le quatrième jour du traitement.

A la fin du traitement, la malade présente un peu de diarrhée, qui cède facilement en trois jours.

La malade reste dans le service trente-cinq jours après la fin du traitement.

Son état général est nettement amélioré depuis la cure de son paludisme.

Tous les examens de sang pratiqués au cours de ce séjour sont restés négatifs.



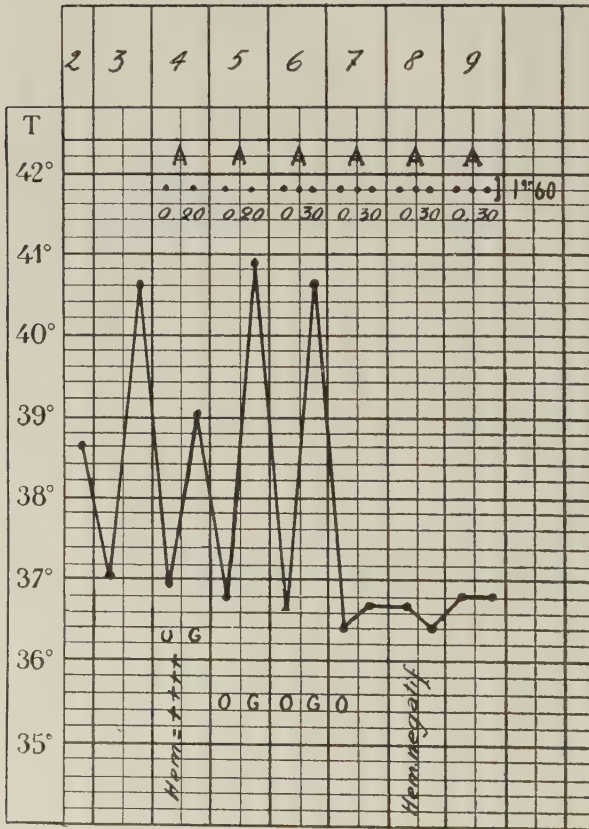
Obs. 5

OBSERVATION N° 7

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Kad. ben Al., indigène trouvé sur la voie publique.  
En état d'inconscience complète, est admis à l'hôpital d'El Kettar pour fièvre suspecte.

Rate débordant le rebord costal de trois travers de doigt.



Obs. 7

Accès de fièvre quotidiens.

Le 3-8-32 :

Examen du sang: Numération GR: 3.000.000.

GB: 11.000.

Taux d'Hémoglobine: 70 %.

Parasites: Nombreux Hématozoaires de Pl. Vivax (formes jeunes, schizontes et rosaces) et de Pl. Malariae (formes en raquette).

Urines: Albumine 0 gr. 40.

Sels et pig. biliaires.

Le malade est traité par l'Atébrine; 0 gr. 20 les deux premiers jours, et 0 gr. 30 les jours suivants jusqu'à la dose totale de 1 gr. 60. Le cinquième jour, après absorption de 1 gr. d'Atébrine il n'y a plus de parasites dans le sang périphérique.

Le 23-8-32: la rate déborde de 1 travers de doigt le rebord costal.

Examen du sang: Numération GR: 4.112.000.

GB: 7.600.

Taux d'Hémoglobine 80 %.

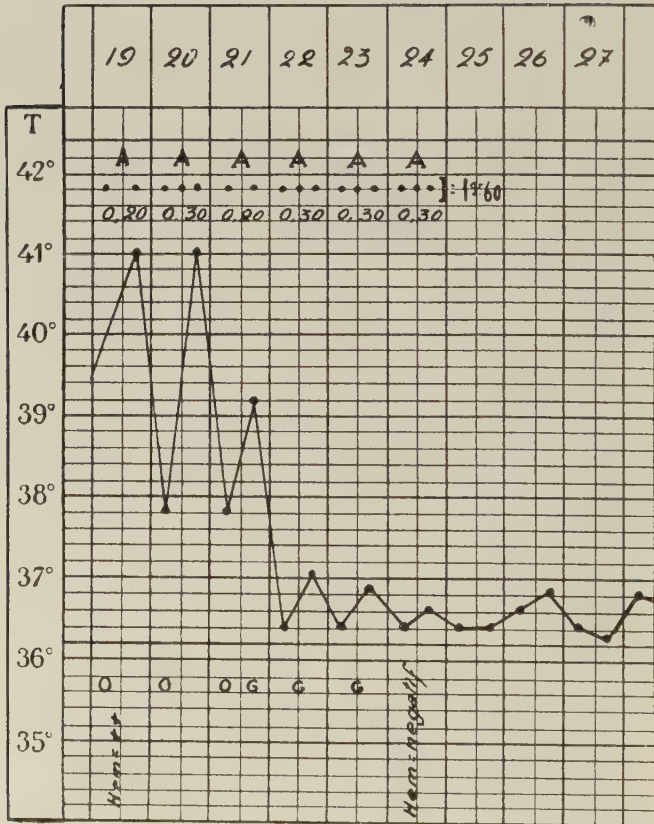
Aucun élément parasitaire n'est décelé dans le sang; il en restera ainsi jusqu'à la sortie du malade que nous avons pu observer vingt jours après la fin du traitement.

---

OBSERVATION N° 11

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Sa. ben Ha., journalier indigène ayant présenté il y a quatre mois des accès de paludisme. Malade actuellement depuis vingt jours, présentant des accès de type palustre; avec céphalée, frissons, hyperthermie, puis sudations.



Obs. 11

Accès se reproduisant tous les deux jours.

Avec parfois période de rémission de plusieurs jours.

Depuis trois jours accès quotidien.

Le 19 août 1932, à son entrée dans le service:

Etat général très mauvais.

Rate percutable et perceptible.

L'examen parasitaire révèle de très nombreux Hématozoaires:

Nombreux schizontes de Tierce Bénigne.

Quelques formes de Quarte (en écharpe).

L'examen des urines montre des traces de Sels et de Pigments biliaires.

Le malade est traité par l'Atébrine: 0 gr. 30 par jour.

Le troisième jour, les formes de Quarte ont disparu.

Le quatrième jour après le début du traitement, les éléments asexués ont disparu du sang périphérique, mais on trouve quelques gamètes de *Plasmodium Vivax*.

Le sixième jour, l'examen du sang est négatif.

Le malade a absorbé 1 gr. 60 d'Atébrine.

Aucune manifestation toxique n'est apparue.

L'état général a été rapidement amélioré.

L'examen Hématologique reste négatif durant les six jours de son séjour à l'hôpital après son traitement.

---

*OBSERVATION N° 12*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Bar. Mar., homme de 65 ans. — Hospitalisé avec toute sa famille pour intoxication.

Antécédents: paludisme probable.

Depuis trois ans à la suite d'une série de petits ictus :

Parésie des membres inférieurs.

Aphasie incomplète.

Incontinence sphinctérienne.

Examen: Congestion massive des deux bases pulmonaires.

Rate débordant légèrement le rebord costal.

Diarrhée; vomissements.

Le 24-8-32: Sang, urée: 2 gr. par litre.

GR : 4.020.000.

GB : 8.400.

Taux Hémoglobine : 100 %.

Très nombreux Hématozoaires (schizontes de Quarte; gamètes de Vivax.)

Atébrine : 0 gr. 30 par jour.

Le 25 et le 26 les Hématozoaires persistent très nombreux dans le sang.

Les vomissements fréquents provoquent le rejet d'une partie de la médication.

Le 27, le malade meurt.

---

*OBSERVATION N° 14*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Rui... Vin..., Européen de 40 ans. — Entre à l'hôpital le 6 Septembre 1932, pour céphalée et fièvre.

Aucun antécédent paludéen.

Actuellement malade depuis huit jours avec accès de fièvre quotidiens de type palustre.

Bon état général.

Râles de congestion aux deux bases pulmonaires.

Foie normal.

Rate non perceptible mais percevable.

Aucun autre élément pathologique à signaler.

Le 6-9-32: examen Hématologique:

Numération GR: 4.220.000.

GB: 5.200.

Taux Hémoglobine: 70 %.

Parasites: nombreux Hématozoaires de plasmodium Vivax (gamètes, schizontes jeunes, quelques Rosaces).

Le traitement par l'Atébrine est institué à raison de 0 gr. 40 le premier jour.

Le deuxième jour, les parasites ont diminué dans le sang d'une façon très rapide, mais le malade se plaint de légères douleurs abdominales, qui disparaissent les jours suivants malgré la continuation du traitement à la dose journalière de 0 gr. 30 d'Atébrine.

Le 9-9-32, on ne trouve plus aucun parasite dans le sang périphérique.

Le malade absorbe en tout 1 gr. 60 d'Atébrine.

Il sort vingt jours après la fin du traitement, sans avoir jamais présenté de parasite dans son sang périphérique.

Le 1-10-32: examen du sang: GR.: 4.900.000.

GB: 6.800.

Taux Hémoglobine: 95 %.

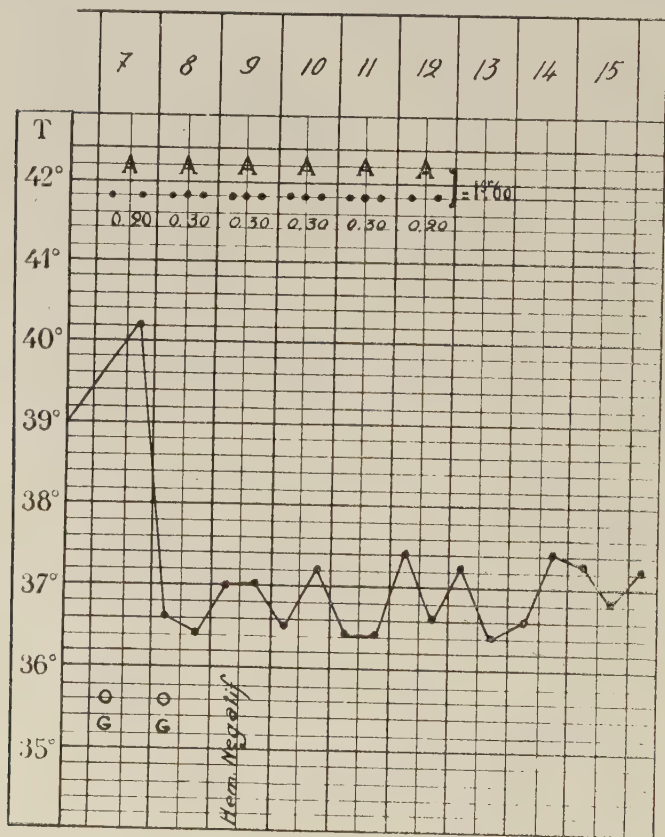
Recherche d'Hématozoaires = Négative; après splénocontraction à l'Adrénaline.

Spléno-contraction.

**OBSERVATION N° 15**  
(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

San... Mar..., femme européenne de 53 ans. — Entre à l'hôpital pour fièvre et céphalée.

Depuis 10 jours, accès de type palustre qui surviennent tous les soirs, accompagnés de céphalée



Obs. 15

continue, de vomissements bilieux et de légère diarrhée.

Pas d'antécédents paludéens reconnus.

Très mauvais état général.

Rate perceptible.

Le 7-9-32: examen du sang.

Numération GR: 3.200.000.

GB: 3.400.

Taux d'Hémoglobine: 70 %.

Hématozoaires: schizontes et gamètes de Pl. Vivax.

Le malade est traité par l'Atébrine, 0 gr. 30 par jour.

Le deuxième jour, la température descendra à la normale et ne remontera plus par la suite.

Le 9-9-32: troisième jour de traitement. Les Hématozoaires ont totalement disparu du sang périphérique.

L'état général du malade s'améliore très rapidement.

Le 24-9-32: onze jours après la fin du traitement, une recherche d'Hématozoaires faite après Spléno-contraction à l'Adrénaline reste négative.

Le 25-9-32: examen du sang:

Numération GR: 3.320.000.

GB: 6.200.

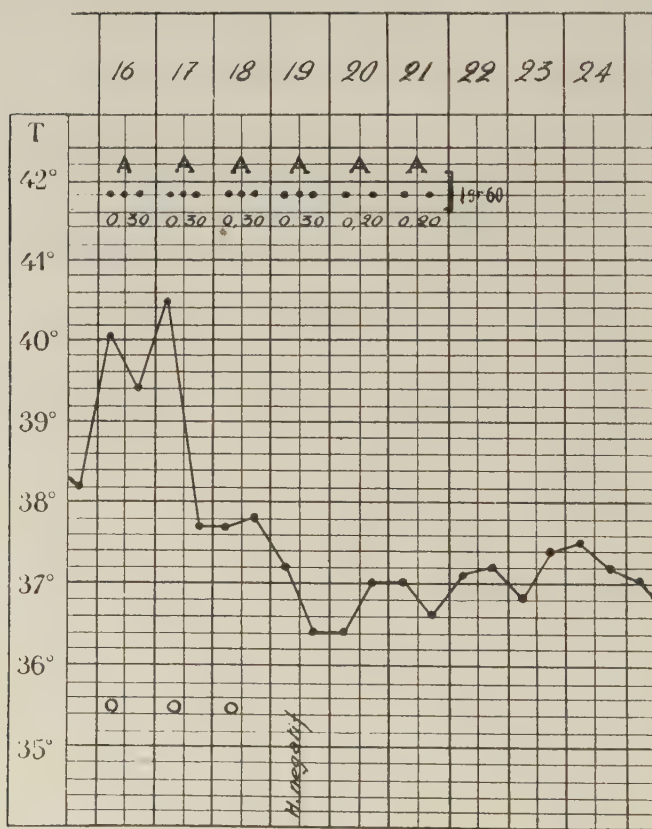
Taux d'Hémoglobine: 70 %.

---

**OBSERVATION N° 18**  
(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Fat. Sa. Ou... jeune femme de 24 ans. — Entre dans le service pour fièvre depuis trois jours, avec céphalée et vomissements.

Fièvre du type rémittent avec accès paroxystiques, d'allure palustre; frissons prolongés pendant une heure ou deux, puis sueurs profuses.



*Obs. 18*

Constipation opiniâtre depuis quatre jours.

Gargouillements dans la fosse iliaque droite à la palpation de l'abdomen.

Rate non perceptible ni percutable.

Bon état général.

Le 16-9-32: examen du sang:

Numération GR: 3.300.000.

GB: 5.200.

Taux Hémoglobine: 85 %.

Parasites; Hématozoaires (formes jeunes de Quarté probable).

Atébrine: 0 gr 30 par jour jusqu'à 1 gr. 60.

Le 18-9-32: Hématozoaires moins nombreux.

Le 19-9-32: recherche d'Hématozoaires négative.

Le 11-10-32: Numération GR: 4.320.000.

GB: 8.200.

Taux Hémoglobine: 95 %.

Recherche des parasites après splénocontraction à l'Adrénaline: pas d'Hématozoaires.

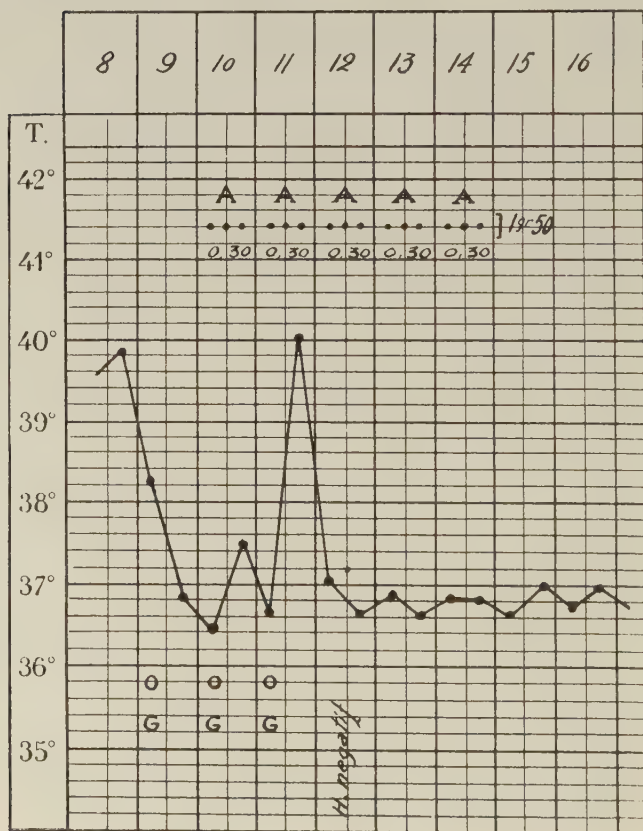
---

# OBSERVATION N° 31

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Pomp. J., forain de 32 ans. — Entre dans le service le 8-11-32 pour érysipèle d'un moignon d'amputation

Ulcération ancienne, infectée depuis quinze jours.  
A l'entrée, température à 39°.



Obs. 31

Bronchite chronique.

Paludisme ancien.

Rate débordant le rebord costal de deux travers de doigt.

L'érysipèle est traité suivant la technique du service par des enveloppements alcoolisés. Il est guéri rapidement.

Le malade présentant des accès de fièvre mal définis, on fait un examen du sang, qui révèle

Le 9-11-32 : des Hématozoaires de Tierce bénigne (schizontes et gamètes).

Le 10-11-32: le malade est mis au traitement par l'Atébrine : 1 gr. 50 en 5 jours.

Le 11-11-32: température à 40°.

Le nombre des Hématozoaires a diminué dans le sang.

Le 12-11-32: la température est redescendue à 37° et s'y maintiendra par la suite.

Les Hématozoaires ont disparu du sang périphérique.

Le malade que nous avons pu observer par la suite pendant deux mois et demi n'a jamais présenté de parasites dans son sang.

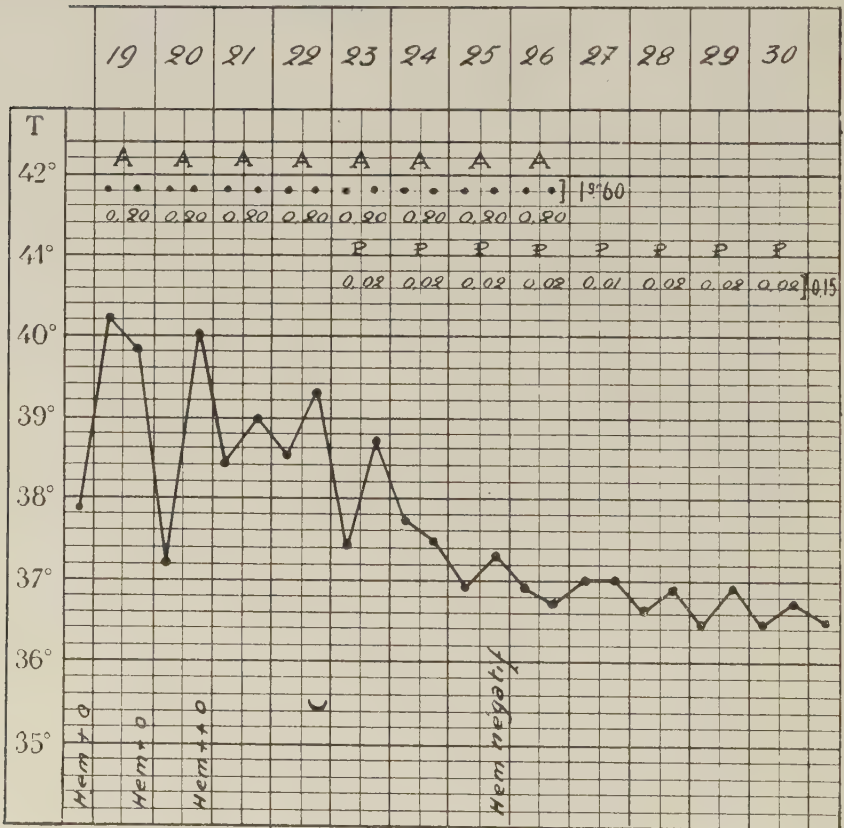
La rate est percutable mais ne déborde plus le rebord costal.

---

**OBSERVATION N° 2**  
(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Dom... Marc..., ouvrier européen de 27 ans. Entre dans le service le 18 juillet 1932.

A travaillé comme manœuvre aux travaux de régulation fluviale près de Palestro.



Obs. 2  
○ schizontes  
● gametes

Examen clinique: constitution robuste, mais état général très atteint par la maladie actuelle; signes psychaténiques, fièvre.

Dans l'interrogatoire, pas de données révélant l'éventualité d'un paludisme antérieur. Est tombé malade il y a quatre jours avec symptômes généraux de courbature auxquels sont venus s'adjoindre des frissons, nausées et vertiges.

On administre au malade 1 gr. de Quinine, mais son état s'aggrave et il est dirigé vers l'hôpital avec le diagnostic de fièvre intestinale probable.

L'état général s'aggrave de plus en plus et nous observons l'apparition de diarrhée et d'autres troubles gastro-intestinaux, ainsi que des signes nerveux.

L'abdomen reste cependant souple, et le malade n'accuse pas de douleurs à la palpation, la rate n'est pas perceptible; ni au palper ni à la percussion. Objectivement le foie est indemne de toute altération pathologique appréciable, mais, au poumon gauche nous constatons des râles de bronchite.

A l'examen du système nerveux: reflexes instables.

Le nombre des hématies est de 1.920.000 par cc.

Celui des leucocytes de 10.800 par cc.

Formule leucocytaire:

|              |      |
|--------------|------|
| Poikilocytes | 53 % |
| Monocytes    | 35 % |
| Lymphocytes  | 10 % |
| Eosinophiles | 2 %  |

Nous voyons donc que le nombre des leucocytes est relativement élevé et qu'il existe simultanément de la monocytose et de la lymphocytose nettement prononcées ce qui milite, à un certain degré, en faveur d'une infection paludéenne.

Pas d'albumine ni de sucre dans les urines, mais présence de pigments biliaires.

A l'examen du sang, nous décelons des hématozoaires très rares. Ce sont des formes jeunes logées près de la périphérie des globules rouges. Quelques globules rouges sont deux ou plusieurs fois parasités.

Diagnostic: Tierce maligne probable.

Nous instituons le traitement par l'Atébrine à raison de 0 gr. 10 matin et soir, soit 0 gr. 20 d'Atébrine par jour.

Le lendemain (20 juillet) l'examen microscopique montre des parasites un peu plus nombreux: il s'agit de petits éléments annulaires.

Le malade se plaint de douleurs au niveau de la glande parotide gauche.

Le 21 juillet, le nombre de parasites a notablement diminué.

Le 22 juillet, les éléments jeunes ont disparu, mais sont apparus des gamètes (corps en croissant).

Pendant tous ces jours, le malade a reçu les mêmes doses d'Atébrine.

Le 22 juillet après l'apparition des corps en croissant, nous y adjoignons la Plasmochine, à raison de deux fois par jour 0 gr. 01, soit une dose quotidienne de 0 gr. 02. Le 25 juillet, le microscope ne révèle plus de parasites dans le sang, mais nous constatons que le malade présente une légère coloration jaunâtre de la peau que nous attribuons à l'Atébrine. Cependant, pour ne pas avoir de doute, nous pratiquons un examen complet des urines qui ne révèle aucun signe de lésion hépatique.

Le 26 juillet, nous suspendons le traitement par l'Atébrine; pendant huit jours consécutifs, le malade a reçu quotidiennement 0 gr. 20 d'Atébrine, soit

en tout 1 gr. 60 du médicament. Le traitement par la Plasmochine est encore poursuivi pendant cinq jours: le malade a reçu alors 0 gr. 16 de Plasmochine.

Nous suivons le malade encore vingt-cinq jours, sans cependant pouvoir déceler, dans son sang, des parasites. Notre graphique montre les détails de la courbe fébrile et les doses que nous avons administrées.

Le malade est resté indemne de tous effets secondaires d'ordre objectif et subjectif qui pourraient être attribués à la médication, à l'exception de la légère coloration jaunâtre des téguments que le malade lui-même n'a pas considérée comme un inconvénient et qui avait déjà beaucoup pâli lorsqu'il quitta l'hôpital.

---

### *OBSERVATION N° 3*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

May... Moh..., ouvrier agricole indigène de 41 ans.  
— Entré pour céphalée et douleurs abdominales.

Dix jours avant son entrée, un accès de fièvre l'oblige à interrompre son travail. Cet accès débute par des frissons puis, après une transpiration abondante la température s'élève. Elle se maintint élevée, jusqu'à son hospitalisation, avec exacerbation nocturne et n'a présenté de rémission qu'à la suite d'absorption de Quinine par le malade.

L'état général du malade est très altéré.

Ventre douloureux. Foie et rate hypertrophiés.

Le 9-7-32: examen du sang.

Numération GR: 1.100.000.

GB: 4.200.

Le malade est traité à la Quinine en injection IM.

1 gr. 50 le premier jour, puis 2 gr. les quatre jours suivants après lesquels il absorbe 1 gr. 50 de Quinine per os pendant six jours. Le quatrième jour du traitement apparaissent des formes jeunes d'Hématozoaires dans le sang, et le septième jour, ces formes jeunes disparaissent mais apparaissent des corps en croissant qui persistent malgré la continuation de la Quinine.

Le 20 juillet, le malade qui a reçu ou absorbé 18 gr. 50 de Quinine est traité à la Plasmochine 0 gr. 02 par jour pendant huit jours.

Le sixième jour du traitement à la Plasmochine, les gamètes ont disparu.

Le 28, l'examen du sang après spléno-contraction à l'Adrénaline ne montre pas d'Hématozoaires.

Une ponction de rate également donne une recherche parasitaire négative.

Numération GR: 2.600.000.

GB: 5.800.

Taux d'Hémoglobine: 30 %.

---

*OBSERVATION N° 4*

(Service du PROFESSEUR GILLOT)

Re... Ir., femme européenne de 27 ans. — Enceinte de trois mois, entre dans le service avec son enfant. Tous deux sont atteints de fièvre paludéenne.

Paludisme depuis trois ans traité à plusieurs reprises par la Quinine.

Depuis dix jours, mauvais état général, asthénie progressive, fréquents accès de fièvre, vomissements nombreux attribués à son état gravidique; perte complète de l'appétit.

Examen: teint subictérique.

Rate perceptible sous les côtes.

Aucune manifestation fébrile durant les cinq premiers jours de son séjour dans ce service.

Numération globulaire GK: 1.300.000.

GB: 5.200.

Pas d'Hématozoaires dans le sang.

Le 20-7-32: accès palustre.

Le 21: nombreux parasites dans le sang périphérique.

Schizontes et gamètes de Vivax.

Corps en croissant.

Et formes jeunes indéterminées.

Le 22: nouvel accès fébrile. La malade est traitée par l'Atébrine 3 fois 0 gr. 10 par jour; pendant six jours.

Le lendemain, on adjoint de la Plasmochine 0 gr. 02 pendant 3 jours, puis 0 gr. 03 pendant quatre jours.

Les formes jeunes et les schizontes de Vivax disparaissent du sang périphérique dès le quatrième jour de traitement. Les corps en croissant et quelques rares gamétocytes de Vivax persistent jusqu'au sixième jour.

Au cours du traitement, on assiste à un relèvement remarquable de l'état général.

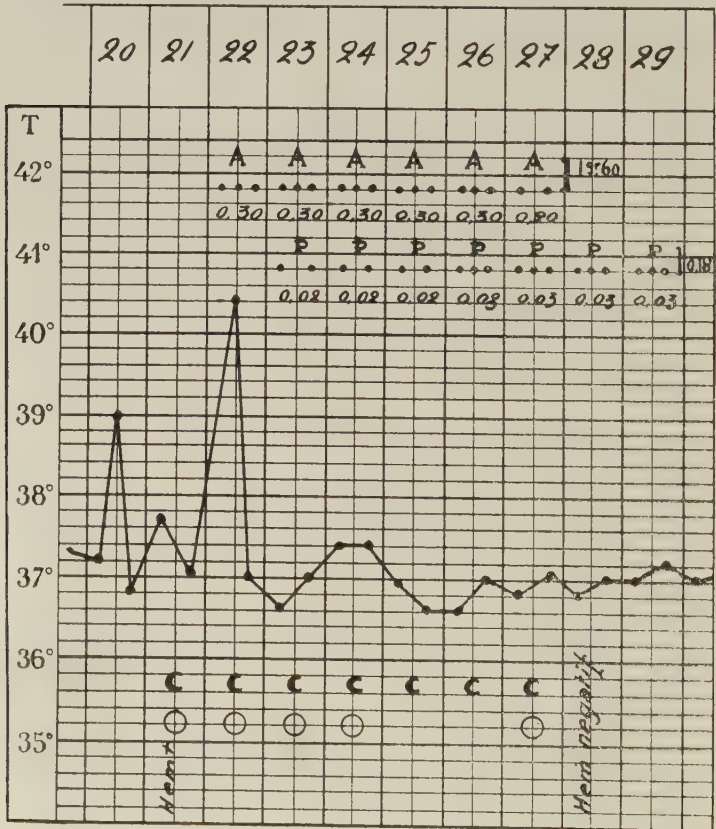
Le 1-8-32: Numération globulaire:

GR:2.530.000

GB: 5.000.

Après la fin du traitement, la malade est suivie pendant dix jours.

On ne note pas de rechûte clinique ni Hématologique.



Obs. 4

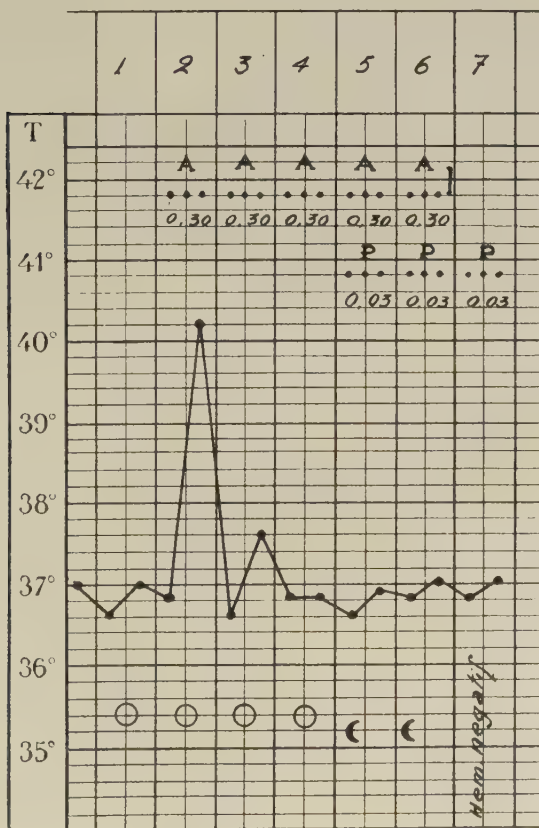
# OBSERVATION N° 6

(Service du PROFESSEUR AUBRY)

Ria... Moh..., journalier indigène de 28 ans. — Entre le 29-7-32 pour accès de fièvre quotidiens depuis neuf jours.

Le 30: accès à 40°4.

Rate débordant les côtes de trois travers de doigt, très molle.



Obs. 6

Foie augmenté de volume.

Recherches d'Hématozoaires: formes jeunes intra et paraglobulaires.

Tierce maligne probable.

Le 2-8-32: nouvel accès à 40°2.

On administre au malade de l'Atébrine 0 gr. 30 par jour pendant cinq jours.

Le deuxième jour, la température s'élève à 37°6.

Le troisième jour, elle se maintient à la normale, de même que les jours suivants.

Les formes jeunes d'Hématozoaires disparaissent progressivement en quatre jours; mais le quatrième jour du traitement apparaissent des corps en croissant dans le sang périphérique.

On donne 0 gr. 03 de Plasmochine et on prescrit cette dose pendant cinq jours.

Le 7 août après avoir pris 1 gr. 50 d'Atébrine et 0 gr. 09 de Plasmochine; le malade ne présente plus de parasites dans son sang.

Le 8 août, il sort de l'hôpital avant la fin du traitement.

L'état général est complètement rétabli.

La rate a nettement diminué de volume, elle est encore molle.

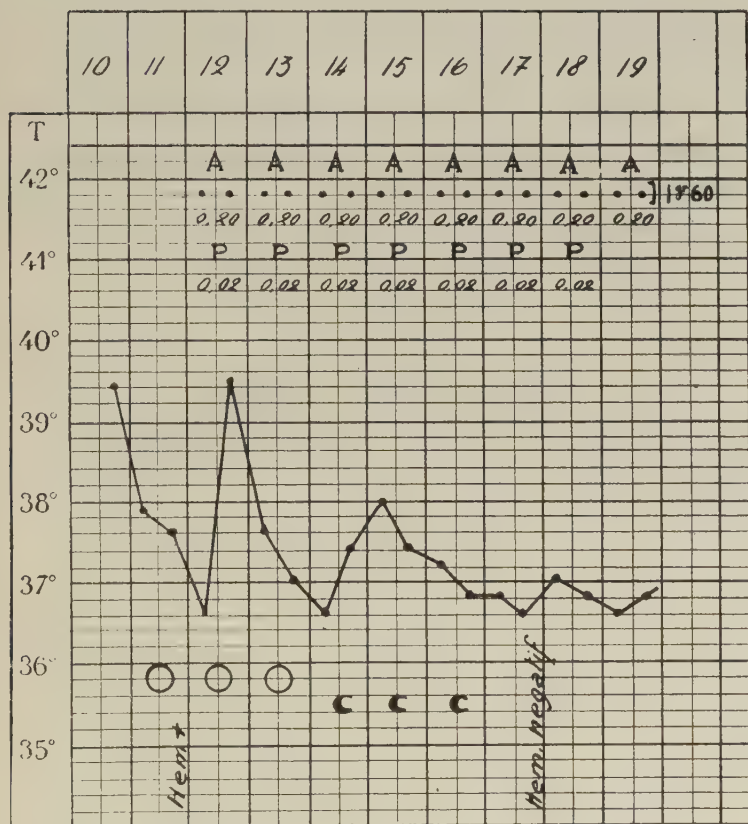
Le sang ne contient pas de parasites.

---

# OBSERVATION N° 8

(Service du PROFESSEUR AUBRY)

Be... Ha... Ou... A..., indigène de 35 ans. — Présen-  
tant depuis vingt jours de la fièvre accompagnée  
de Céphalée et d'une constipation opiniâtre; inappé-  
tence.



Obs. 8

Paludisme depuis plusieurs années.

Malade très asthénisé; psychisme altéré.

Appareil respiratoire: râles de bronchite disséminés.

Appareil circulatoire: bruits du cœur assourdis.

Tension: 11/6 au Vaquez.

Pouls: 100, dépressible

Appareil digestif: langue rôtie.

Foie débordant de deux travers de doigts sur la ligne mamelonnaire.

Rate douloureuse débordant de quatre travers de doigt le rebord costal.

Le 10 et le 12 août: accès de type palustre.

Recn. Hématozoaires+ = schizontes jeunes para-globulaires et intra-globulaires.

Pl. falciparum probablement.

Le 12: Plasmochine 0 gr. 02 par jour.

Atébrine: 0 gr. 20 par jour.

Administré pendant huit jours.

Le 14: apparition de corps en croissant.

Le 18, après absorption de 1 gr. 40 d'Atébrine et 0 gr. 14 de Plasmochine, le sang est libre de parasites.

Le 19-8-32: le malade sort sur sa demande.

---

OBSERVATION N° 9

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

El Ha... ben Ha..., journalier indigène de 28 ans.  
— Hospitalisé le 15-8-32 pour fièvre et céphalée.

Pas d'antécédent paludéen.

Il y a douze jours, début brutal de l'affection actuelle par un accès de type palustre; des accès identiques se répètent les sept ou huit jours suivants puis cessent sans administration d'aucun médicament.

L'état général ne s'améliorant pas, le malade entre à l'hôpital.

A son entrée: température normale.

L'examen révèle uniquement un abdomen douloureux, mais souple avec gargouillements dans la fosse iliaque droite.

Un gros foie, une rate douloureuse débordant les côtes de deux travers de doigt.

L'examen Hématologique:

Numération GR: 3.280.000.

GB: 5.400.

Hématozoaires = Nombreux Corps en croissant pas d'autres formes.

Le malade est traité par la Plasmochine : 0 gr. 03 par jour jusqu'à concurrence de 0 gr. 16 de Plasmochine et 1 gr. 50 d'Atébrine.

Le sang périphérique n'a jamais présenté de formes autres que les Corps en Croissant qui ont disparu définitivement le dernier jour du traitement.

Le 27-8-32: Numération: GR: 2.780.000.

GB: 3.600.

Taux Hémoglobine: 65 %.

La rate n'est plus douloureuse; elle est relativement molle et ne déborde plus le thorax que de 1 travers de doigt.

*OBSERVATION N° 10*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Moh... ben Sa..., ouvrier indigène de 24 ans. — Entré le 16-8-32 dans le service pour fièvre, frissons et céphalées.

Pas d'antécédents paludéens signalés.

Depuis huit jours la fièvre, qui a débuté brusquement, persiste et la température se maintient entre 38 et 39°.

La rate déborde de deux travers de doigt la cage thoracique.

Examen du sang:

Numération GR: 5.660.000.

GB: 12.600.

Taux Hémoglobine 65 %.

Recherche des parasites dans le sang = Nombreux Schizontes de plasmodium Vivax, quelques rares corps en Croissant et quelques formes en raquette de plasmodium Malariae.

Nous traitons le malade par l'Atébrine: 0 gr. 30 par jour jusqu'à dose totale de 1 gr. 60.

Le cinquième jour du traitement, il ne persiste plus que de rares corps en Croissant dans le sang du malade.

Le 30-8-32: nous donnons au malade de la Plasmochine: 0 gr. 03 par jour pendant cinq jours.

Les gamètes de Falciparum ne sont plus visibles à partir du troisième jour d'administration de la Plasmochine.

Le 4-9-32: Recherche de parasites négative.

Numération globulaire: GR: 3.240.000.

GB.: 4.200.

Taux d'Hémoglobine: 70 %.

La rate ne déborde plus les côtes.

---

*OBSERVATION N° 13*  
(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Mok... Ah..., indigène de 24 ans — Hospitalisé le 31-8-32 pour fièvre continue depuis huit jours.

Aucun antécédent paludéen signalé.

La maladie actuelle débute insidieusement par de la céphalée, une asthénie progressive; puis s'installe une fièvre continue avec température oscillant entre 39 et 40°.

A son entrée, température à 39°8; constipation succédant à une période de diarrhée.

La rate est perceptible dans les inspirations profondes; elle est dure, non douloureuse.

La recherche d'Hématozoaires dans le sang révèle de nombreuses formes jeunes dont beaucoup sont situées sur la périphérie du globule, et quelques globules sont bi-parasités.

Nous pensons qu'il s'agit probablement de Tierce maligne; et nous administrons au malade de l'Atébrine à raison de 0 gr. 30 par jour pendant cinq jours et de la Plasmochine à la dose de 0 gr. 02, puis de 0 gr. 03 jusqu'à concurrence de 0 gr. 16.

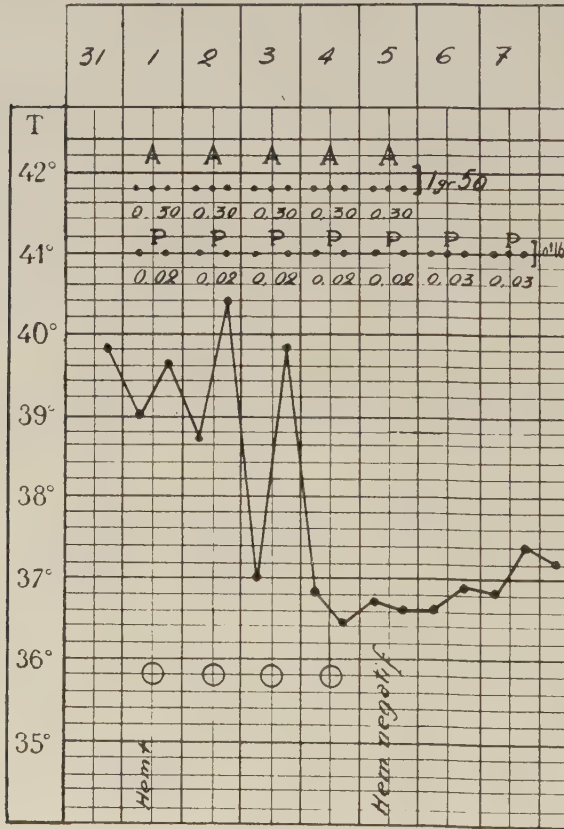
La température qui, après le deuxième jour de traitement, est devenue intermittente, tombe à la normale le troisième jour et s'y maintient durant tout le séjour du malade dans le service.

Au point de vue parasitaire, aucune autre forme que les jeunes formes signalées au début, n'apparaissent dans le sang; et celui-ci est libre de tout Hématozoaire à partir du cinquième jour du traitement.

Onze jours après la fin du traitement, un examen

du sang pratiqué après spléno-contraction reste négatif.

Le volume et la consistance de la rate n'ont pas varié.



## OBSERVATION N° 16

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Tem... Moh., journalier indigène de 30 ans. — Entré dans le service le 10-9-32, pour affection caractérisée par fièvre élevée, vomissements épistaxis et diarrhée fétide, évoluant depuis deux semaines.

Antécédents paludéens avérés, mais n'ayant jamais présenté le caractère de la maladie actuelle.

Etat général déficient.

Psychasthénie très prononcée.

Langue saburrale; abdomen douloureux; foie légèrement hypertrophié; rate non perceptible.

Rien à signaler aux divers autres organes.

Examen du sang:

Numération GR: 2.840.000.

GB: 3.400.

Taux Hémoglobine 75 %.

Formes jeunes en bracelet; probablement de Plasmodium Falciparum.

Le malade est mis au traitement par l'Atébrine 0 gr. 30 par jour et par la Plasmochine 0 gr. 02 par jour.

Le deuxième jour du traitement apparaissent quelques rares Croissants.

Le troisième jour, l'examen reste négatif et il en sera ainsi durant tout le temps que nous avons pu observer le malade.

L'examen du sang pratiqué avant sa sortie donne:

Numération GR: 3.380.000.

GB: 4.800.

Taux Hémoglobine 85 %.

La recherche de parasites après spléno-contraction à l'Adrénaline reste négative.

---

*OBSERVATION N° 17*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Tar... Sa..., indigène de 28 ans. — Entre le 13-9-32 pour accès de fièvre; depuis dix jours, accès de type palustre avec céphalée et quelques vomissements. Bon état général.

La température est tombée spontanément au voisinage de la normale.

L'examen du sang donne:

Numération GR: 1.680.000.

GB: 4.200.

Taux Hémoglobine 70 %.

Parasitologie: quelques corps en croissant assez rares sans autres formes d'Hématozoaires.

Le malade est traité par l'Atébrine: 0 gr. 30 par jour et la Plasmochine 0 gr 02 par jour.

Le troisième jour du traitement, il n'y a plus de parasites dans le sang périphérique.

L'examen Hématologique fait à la sortie du malade montre:

Numération GR: 3.440.000.

GB: 6.200.

Taux d'Hémoglobine: 95 %.

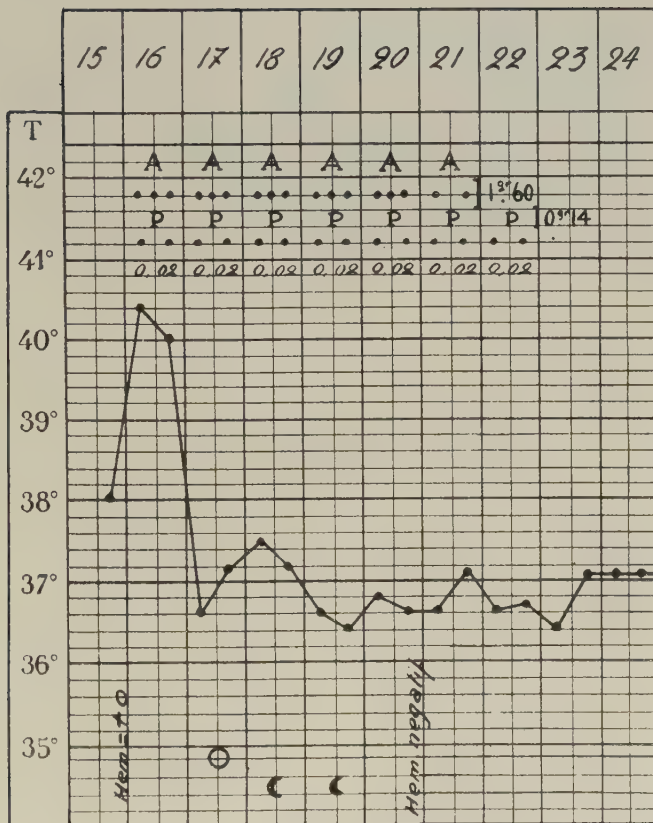
---

*OBSERVATION N° 19*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Kad. ben Sa..., mauresque de 26 ans. — Entre le 15-9-32 dans le service pour fièvre continue, céphalée et vomissements.

Le début remonte à six jours; brusquement, accès



## Obs. 19

de type palustre, puis persistance d'une fièvre rémittente.

Bon état général; constipation.

Rate perceptible sous la paroi thoracique.

La recherche d'Hématozoaires dans le sang montre quelques formes jeunes indéterminées.

La malade est mise au traitement Atébrine + Plas-

mochine respectivement aux doses de 0 gr. 30 et 0 gr. 02 par jour.

La température qui, le premier jour, était montée à 40°3 tombe le deuxième jour du traitement à 36°8 et ne remonte le troisième jour qu'à 37°5.

Le cinquième jour du traitement, les parasites ont disparu du sang périphérique, et n'y reparaîtront plus.

---

### *OBSERVATION N° 20*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Vac... Sch., sujet tchécoslovaque âge de 35 ans. — Traité dans le service il y a un mois pour paludisme (Quinine) rentre pour réinfection.

Début, il y a six jours, par frissons répétés et depuis, température élevée avec alternance de sensation de fièvre chaude ou froide sans rémission.

Examen du sang: schizontes de plasmodium Malariae et formes jeunes et gamètes de Pl. Falciparum.

Numération GR: 1.620.000.

GB: 6.200.

Taux d'Hémoglobine: 65 %.

Le malade est traité par l'Atébrine et la Plasmochine aux doses respectives de 0 gr. 30 et 0 gr. 02 par jour jusqu'aux doses totales de 1 gr. 60 et 0 gr. 16.

Le quatrième jour du traitement, la température est tombée à la normale et s'y maintient; toutes les formes jeunes ou les schizontes d'Hématozoaires ont disparu.

Le cinquième jour, les corps en croissant ont à leur tour disparu du sang périphérique.

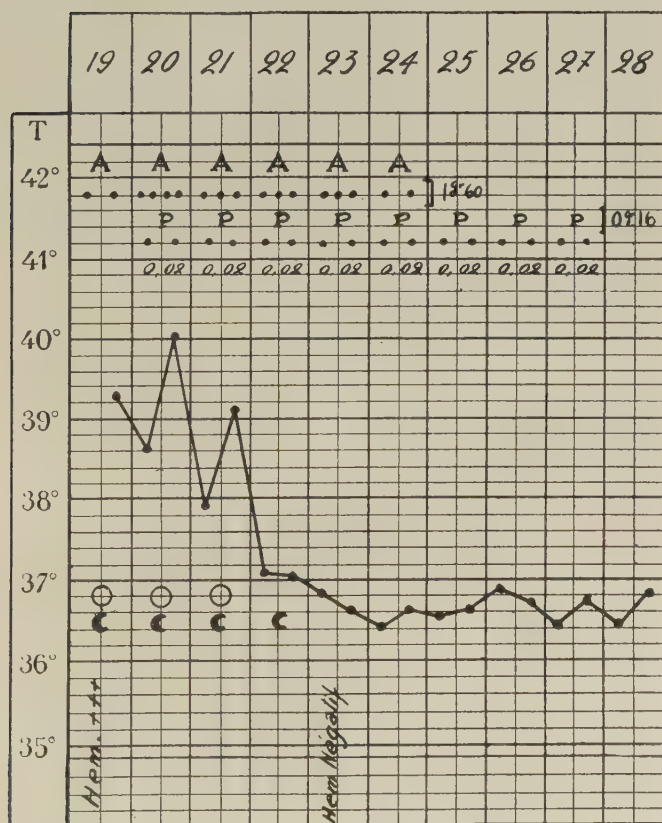
Le malade sort le 10-10-32 sans avoir présenté à nouveau de parasites dans son sang périphérique.

L'examen Hématologique donne:

Numération GR: 4.400.00.

GB: 5.800.

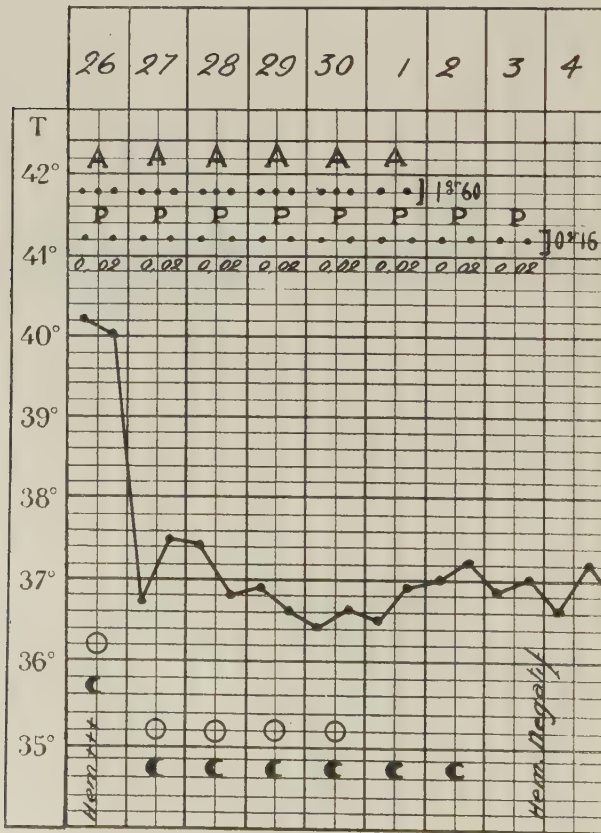
Taux d'Hémoglobine: 80 %.



*OBSERVATION N° 21*  
(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Moh... ben Ab., marocain de 40 ans. — Entre le 26-9-32 dans le service pour accès de fièvre quotidiens depuis quinze jours.

Ces accès de type palustre s'accompagnent constamment de céphalée et de vomissements bilieux.



*Obs. 21*

Pas d'antécédents paludéens.

Mauvais état général; asthénie très grande; défaut de nourriture depuis plusieurs jours.

Le foie est gros et douloureux.

La rate est perçue sous le rebord costal.

L'examen du sang révèle de nombreuses formes jeunes de Tierce Maligne et quelques corps en Croissant.

Nous instituons le traitement par l'Atébrine à raison de trois fois 0 gr. 10 par jour et par la Plasmo-chine deux fois 0 gr. 01 par jour.

Le deuxième jour, la température tombe à 36°8 pour remonter à 37°5 le lendemain et redescendre au-dessous de 37° par la suite.

Dans le sang, les formes jeunes d'Hématozoaires ont disparu le cinquième jour et les formes sexuées le septième.

Pendant vingt jours, le malade est resté en observation.

Il n'a jamais présenté d'accès thermique; ni de parasites dans le sang.

---

### *OBSERVATION N° 22*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Her... Am..., journalier indigène de 26 ans. — Entre le 26-9-32 à l'hôpital d'El Kettar pour fièvre et céphalée.

Antécédents paludéens probables.

Le début de l'affection qui nous l'amène remonte à dix jours; il a été marqué par des vomissements,

une température ascendante et une céphalée tenace.

Jamais de frissons; ni sueurs profuses.

Constipation depuis trois jours.

Etat général très altéré.

Abdomen souple mais douloureux, avec gargouillements dans la fosse iliaque droite.

Légère bronchite.

L'examen Hématologique donne :

Numération GR: 2.740.000.

GB: 4.800.

Taux Hémoglobine: 60 %.

Parasites = Nombreuses formes jeunes d'Hématozoaires.

Globules bi-parasités.

Tierce Maligne probable.

Le malade est traité par l'Atébrine: 0 gr. 10, trois fois par jour jusqu'à 1 gr. 60; et par la Plasmochine 0 gr. 01, deux fois par jour jusqu'à 0 gr. 16.

La température est descendue et restée à la normale à partir du quatrième jour du traitement.

Les formes jeunes d'Hématozoaires disparaissent du sang le septième jour; il n'est jamais apparu d'autres formes.

Le 10-10-32: Numération GR: 4.640.000.

GB: 5.900.

Taux d'Hémoglobine 100 %.

La recherche de parasites dans le sang périphérique après spléno-contraction à l'Adrénaline reste négative.

---

*OBSERVATION N° 23*

Jai... Vic., âgé de 39 ans. — Alcoolique; trouvé

sur la voie publique; incapable de donner aucun renseignement.

Diarrhée profuse.

Température: 39°5.

27-9-32: Recherche de parasites dans le sang:

Nombreuses formes jeunes d'Hématozoaires probablement Pl. Falciparum.

Le malade est traité par l'Atébrine et la Plasmo-chine: 0 gr. 30 et 0 gr. 02 par jour.

Quelques corps en Croissant apparaissent dans le sang pendant les premiers jours de traitement, mais disparaissent les jours suivants.

Le 29-9-32: Dosage d'urée: 2 gr. 40.

La diarrhée persiste malgré la médication qui lui est opposée

Le 6-10-32: dosage d'urée: 2 gr. 20.

Les Hématozoaires ont disparu du sang périphérique.

Le malade meurt le 10-10-32.

La recherche d'Hématozoaires dans la rate prélevée à l'autopsie reste négative.

---

*OBSERVATION N° 24*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Oua... Mou..., jeune indigène de 16 ans. — Hospitalisé le 30-9-32, dans un état comateux.

Le malade qui travaillait aux bords d'un oued a été pris brusquement il y a six jours d'accès fébrile de type palustre avec céphalée et vomissements.

L'état s'aggrave et il y a trois jours le malade entre dans un coma presque complet.

A son entrée à l'hôpital, son état s'est légèrement amélioré et il arrive à comprendre quelques questions qu'on lui pose, ce qui était impossible les jours précédents.

L'examen du sang révèle la présence de formes de Quarte et des formes jeunes de Tierce Maligne probablement.

Devant la gravité du cas, on préfère utiliser la Quinine dont l'action, en injection intra-musculaire et à haute dose, est peut-être plus rapide que celle de l'Atébrine qui ne peut être administrée jusqu'à présent que per os.

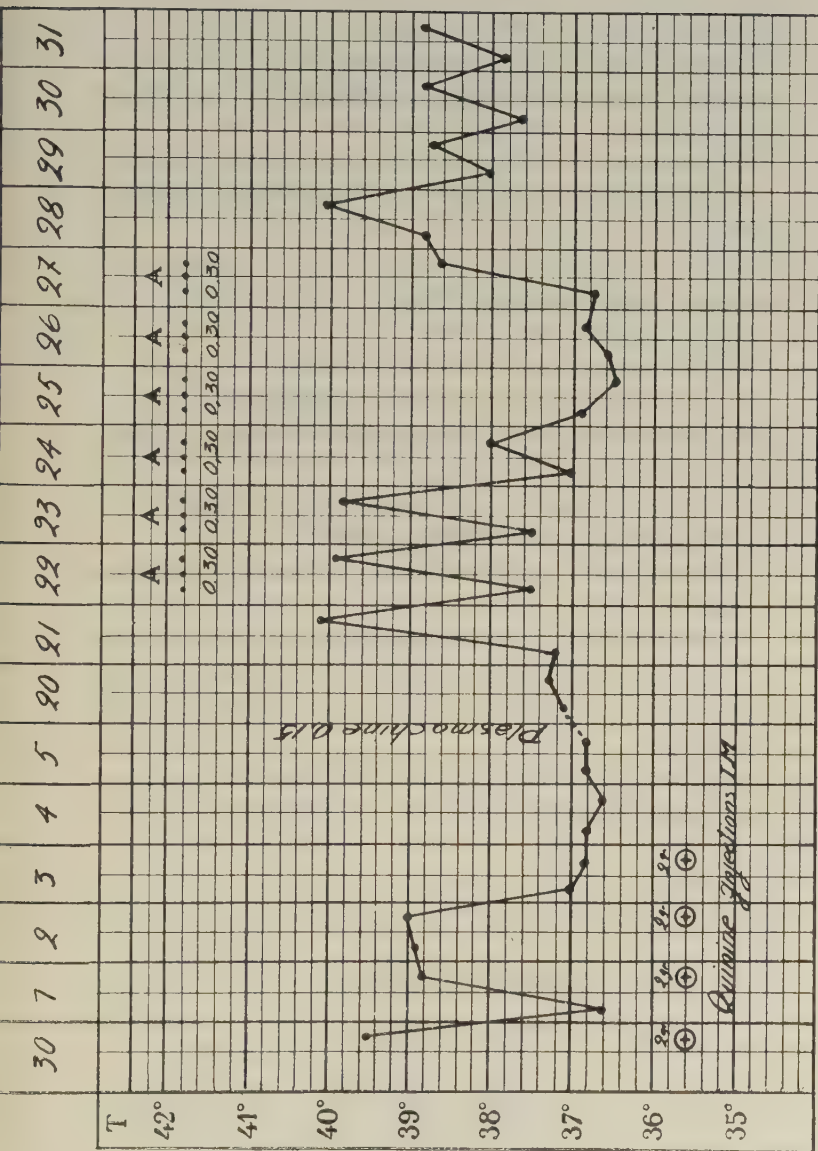
Le malade reçoit 2 gr. de Quinine par jour en injection intra-musculaire, pendant quatre jours.

La température descend et reste normale à partir du quatrième jour.

Le 6-10-32: ces formes jeunes ont disparu du sang périphérique, mais on note la présence de corps en croissant.

Le malade est traité par la Plasmochine 0 gr. 02 par jour pendant sept jours.

Au bout de six jours, les Croissants ont disparu.



Obs. 24

Le 21-10-32: le malade présente dans l'après-midi, un accès palustre avec température à 40°.

La recherche d'Hématozoaires révèle de nombreuses formes jeunes indéterminées et des formes en écharpe.

Le lendemain, le malade est traité par l'Atébrine à raison de 3 fois 0 gr. 10 par jour et pendant six jours.

Dans l'après-midi du premier jour de traitement, la température monte à 39°9.

Le deuxième jour à 39°8.

Le troisième jour à 38° seulement.

Le quatrième jour, elle reste au-dessous de 37°.

Les Hématozoaires ont disparu du sang périphérique.

Le sixième jour, dans la soirée, la température s'élève à 38°6; le lendemain à 40°1.

Des examens répétés de sang ne montrent aucun parasite.

Mais le malade accusant une douleur au niveau de la fesse gauche on découvre une tuméfaction rouge, douloureuse, siégeant aux points d'injections de la Quinine.

Les jours suivants, la tuméfaction devient fluctuante et le malade est évacuée en chirurgie.

---

#### *OBSERVATION N° 25*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Yvo... Mar..., femme européenne âgée de 35 ans. — Entre à l'hôpital d'El Kettar le 10-10-32 pour fièvre, céphalée, intolérance gastrique.

Six jours auparavant, elle a été prise brusquement d'un accès de fièvre de type palustre ; avec température à 40°. Des accès identiques se sont produits quotidiennement jusqu'à son entrée.

Paludisme l'année précédente.

Rien à signaler au niveau des divers appareils en dehors d'une diarrhée durant 2 jours.

L'examen du sang révèle de nombreuses formes jeunes, probablement de *Pl. Falciparum*.

Nous donnons à la malade de l'atébrine deux ou trois fois 0 gr. 10 par jour jusqu'à dose totale de 1 gr. 60, et de la plasmochine deux fois 0 gr. 01 par jour, jusqu'à 0 gr. 14.

Les hématozoaires diminuent progressivement dans le sang et en disparaissent définitivement le 4<sup>e</sup> jour du traitement.

Dix jours après la fin du traitement, après spléno-contraction à l'adrénaline, l'examen du sang reste négatif.

---

### OBSERVATION N° 26

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Boi. Luc., jeune femme de 24 ans. — Entre dans le service le 25-10-32 avec le diagnostic de fièvre typhoïde.

Le début de l'affection remonte à dix jours environ.

Vomissements, accès palustre ; trois injections de 1 gr. de quinine font cesser la fièvre.

Mais trois jours après, réapparition de symptômes morbides graves.

Vomissements, céphalée.

Gargouillements dans la fosse iliaque droite

Température en plateau.

A son entrée : mauvais état général.

Rate débordant les côtes de trois travers de doigt.

Le 25-10-32. Examen du sang: Nombreuses formes indéterminées d'hématozoaires, probablement de tierce maligne. La malade absorbe 0 gr. 30 d'atébrine et 0 gr. 02 de plasmochine par jour pendant six et sept jours respectivement.

A partir du quatrième jour, on ne trouve plus d'hématozoaires dans le sang périphérique.

L'état général est très rapidement amélioré et la malade sort sur sa demande huit jours après son entrée dans le service, avant la fin du traitement.

---

### *OBSERVATION N° 27*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Cha. Kou., européen de 23 ans. — Entré le 28-10-32 pour fièvre continue depuis cinq jours avec céphalée et vomissements.

A présenté, trois mois auparavant, du paludisme traité par la quinine.

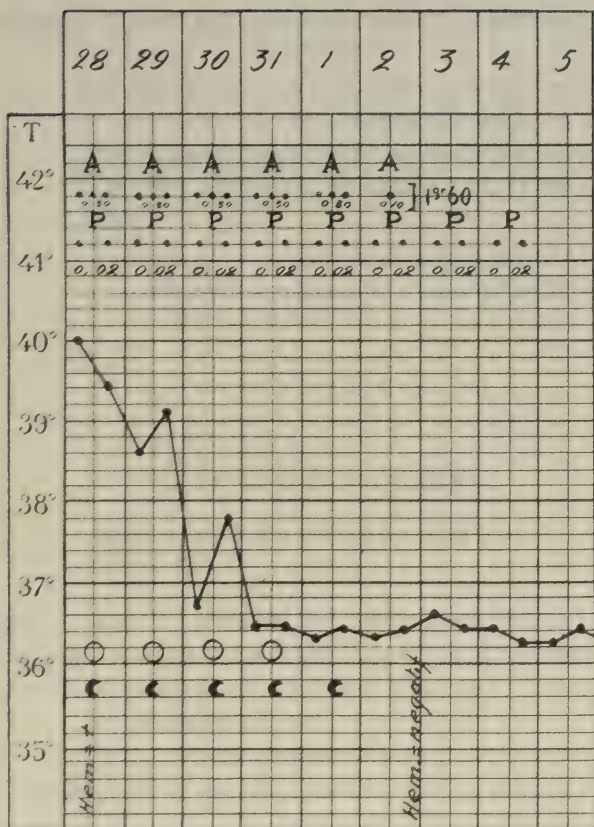
A son entrée, râles de bronchite aux deux poumons. Rate perceptible sous les côtes. Température à 40°.

Examen du sang le 28-10-32 :

Numération G.R. : 2.440.000.

G.Bl. : 2.800.

Taux hémoglobine : 55 %.



Obs. 27

Hématozoaires de tierce maligne (croissants et formes jeunes).

Atébrine, trois fois 0 gr. 10 par jour jusqu'à 1 gr 60.

Plasmochine, deux fois 0 gr. 01 par jour jusqu'à 0 gr. 16.

La température descend progressivement du maximum de 40° le premier jour à 39° le second; 37°7

le troisième et reste normale à partir du quatrième jour.

Le sixième jour, il n'y a plus d'hématozoaires dans le sang périphérique.

L'état général est très rapidement relevé.

Le 12-11-32: Numération: GR: 4.480.000.

GB.: 4.600.

Taux hémoglobine : 85 %.

Recherche d'hématozoaires négative.

---

### OBSERVATION N° 28

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Nou. Rah., jeune indigène de 19 ans. — Entre à El-Kettar le 29-10-32, parceque, depuis neuf jours il présente des accès de type palustre tous les deux jours, avec céphalée et vomissements.

Antécédents paludéens probables.

A l'examen : bronchite diffuse. Constipation, abdomen souple. Gargouillements dans la fosse iliaque droite. Rate dure palpable sous le rebord costal.

L'examen du sang révèle :

Numération GR : 4.140.000.

G.B. : 4.900.

Taux hémoglobine : 75 %, et des hématozoaires de Pl. Falciparum (croissants et formes jeunes).

Atébrine : 0 gr. 30 par jour jusqu'à 1 gr. 60.

Plasmochine : 0 gr. 02 par jour jusqu'à 0 gr. 16.

Les formes jeunes disparaissent le troisième jour.

Les corps en croissant le septième jour.

Quatre jours après la fin du traitement :

Numération G.R. : 5400.000.

G.B. : 3.600.

Taux hémoglobine : 75 %.

La rate n'a pas varié de consistance ni de volume; la recherche de parasites dans le sang reste négative.

---

### *OBSERVATION N° 29*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Gab. Am., jeune indigène de 19 ans. — Entre le 12-11-32 pour fièvre et asthénie.

Trois jours avant : début par des frissons prolongés, puis température élevée persistante ; en même temps, sensation de fatigue intense et courbature.

Puis apparaissent : toux et expectoration sans caractères particuliers.

Paludisme il y a cinq ans.

L'examen montre de la congestion des deux poumons.

Rien d'autre à signaler en dehors d'une rate débordant le rebord costal de plus de un travers de doigt.

Le malade est traité par des enveloppements alcoolisés ; mais le troisième jour il fait un clocher thermique à 40°5.

L'examen du sang montre de nombreux hématozoaires : des formes de pl. malariae, en raquette et en écharpe et des formes jeunes indéterminées.

On administre de l'atébrine trois fois 0 gr. 10 par jour jusqu'à la dose totale de 1 gr. 50.

A partir du quatrième jour, pensant qu'il pouvait s'agir de tierce maligne associée à la quarte, on donne en même temps de la plasmochine : 0 gr. 16 en six jours.

Au point de vue hématologique, les formes de quarte ont disparu le troisième jour du traitement par l'Atébrine; et le sang est libre de tout parasite dès le quatrième jour de traitement.

Le 7-12-32 : 13 jours après la fin du traitement, l'examen du sang au point de vue parasitaire est resté négatif. La rate est percutable mais non palpable. La réaction de Henry est également négative.

---

### *OBSERVATION N° 30*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Mah. Moh., indigène de 27 ans.

Entre le 15-11-32 pour accès de fièvre de type palustre ; depuis le 10, accès quotidiens.

Il y a un mois, paludisme traité par la quinine.

La rate est douloureuse et déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

L'examen du sang révèle des formes jeunes et des corps en croissant.

Le malade est traité par l'atébrine du 16 au 20 Novembre, à raison de trois fois 0 gr. 10 par jour.

Le 17, on adjoint le traitement par la plasmochine, 0 gr. 02 pendant quatre jours, puis 0 gr. 03 pendant trois jours. Dans le sang, les formes jeunes ont disparu le troisième jour. De très rares corps en croissant persistent.

Le septième jour du traitement, il n'y a plus de parasites dans le sang.

Dix-huit jours après la fin du traitement, l'examen est resté négatif au point de vue parasitaire.

La rate ne déborde plus le rebord costal et n'est perceptible que dans les grandes inspirations.

---

### *OBSERVATION N° 32*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Nov. Ray., yougoslave de 24 ans. — Entre le 7-12-32 pour fièvre accompagnée de céphalée violente.

Il y a quatre jours, le malade, qui travaillait dans un oued depuis quelques temps, est pris brutalement de frissons violents puis de fièvre.

Depuis, il présente tous les soirs des accès de type palustre ; il a été traité par la quinine, en injection intra-musculaire de 1 gr. par jour, pendant quatre jours.

L'affection ne cédant pas au traitement quinique, il a été hospitalisé.

Antécédents : Paludisme il y a deux mois, arrêté par trois injections de 1 gr. de quinine.

Rechute le mois suivant, arrêtée également par 3 gr. de quinine.

A son entrée : La température à 39°5 le premier jour, tombe le lendemain à la normale.

L'examen du sang montre de nombreux corps en croissant, sans autres formes.

Le malade est mis à l'atébrine et à la plasmochine respectivement 1 gr. 50 et 0 gr. 15 en cinq jours.

Le troisième jour : Disparition des corps en croissant du sang périphérique.

Le malade sort le 26-12-32 sans jamais plus avoir présenté d'hématozoaires dans son sang.

---

### *OBSERVATION N° 33*

(Service du DOCTEUR LEMAIRE)

Oum. Bou..., ouvrier indigène. — Entré le 6-12-32 pour érysipèle de la face, qui se généralisa par la suite.

Paludisme ancien, traité par la quinine.

Foie débordant légèrement les côtes, dur.

Rate très volumineuse descendant jusqu'à l'épine iliaque et scléreuse.

Bordet-Wassermann. + + +

Albuminurie légère.

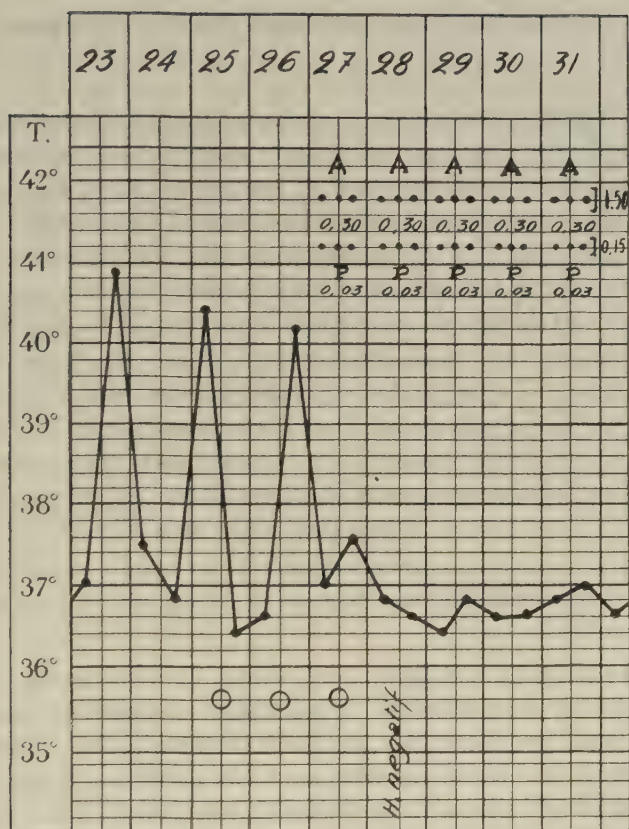
Oedème des membres inférieurs depuis son érysipèle. Le malade est mis au régime déchloruré.

Le 23-1-33 : Accès avec température 40°8, dans la nuit.

Le 25, puis le 27 : Nouveaux accès avec température à 40°3 et 40°2.

Dans le sang : formes jeunes indéterminées d'hématozoaires Le malade est mis au traitement mixte : Atébrine, trois fois 0 gr. 10 et plasmochine trois fois 0 gr. 01 pendant cinq jours.

Il n'y a plus d'accès de fièvre et dès le second jour de traitement, on ne trouve plus d'hématozoaires



Obs 33

dans le sang ; mais l'oedème des membres inférieurs a notablement augmenté.

Cet oedème diminue après la fin du traitement, et il a presque disparu quand le malade sort, le 11-3-1933.

Le volume de la rate a diminué de deux travers de doigt.

### **L'Atébrine dans la Fièvre Tierce Bénigne**

Nous n'avons observé, chez nos malades, que cinq cas de fièvre tierce bénigne et deux infections mixtes à plasmodium vivax et malariae. Nos observations corroborent l'action brillante de l'atébrine en ce qui concerne la disparition des parasites et la chute de la température. Des doses quotidiennes de 0 gr. 30 pendant cinq jours consécutifs nous semblent parfaitement suffisantes, alors que 0 gr. 20 par jour donnent des résultats moins rapides ; en effet, les observations 1 et 7 nous montrent que la fièvre persistait encore le troisième jour après deux jours d'administration de 0 gr. 20. C'est pourquoi nous avons passé à une posologie plus élevée.

En général, la fièvre disparaît après l'absorption de 0 gr. 90 d'atébrine ; fréquemment, elle disparaît plus tôt.

Lorsqu'on emploie des doses quotidiennes de 0 gr. 30, les parasites ne sont plus décelables dans le sang périphérique au bout de trois à six jours, aussi bien les schizontes que les gamètes. D'après nos observations, les formes annulaires puis les schizontes disparaissent avant les gamètes du sang périphérique. En outre, on assiste au relèvement de l'état général avec augmentation du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine. Ces résultats correspondent à ceux qu'ont obtenus d'autres auteurs, notamment MUHLERS et FISCHER, qui, après le début du traitement, n'ont plus observé qu'un seul accès fébrile et qui, en moyenne, ne pouvaient plus déceler de parasites dans le sang périphérique après trois à cinq jours de traitement.

Nous ne saurions que difficilement résoudre le

problème des récidives, car dans plusieurs de nos cas le temps d'observation a été inférieur à quinze jours. Il se peut donc que ces malades aient eu, plus tard, des rechutes, sans que nous en ayons eu connaissance. Cependant, nous avons observé quatre cas respectivement pendant 21, 28, 40 jours et deux mois et demi, sans qu'il soit apparu de récidives.

Nous avons pu ainsi nous faire une opinion sur la valeur de l'atébrine contre les rechutes à brève échéance, mais il nous est impossible de dire, d'après nos observations, la valeur de ce médicament contre les rechutes à distance.

Tous les auteurs qui ont expérimenté l'atébrine ont obtenu des résultats à peu près semblables aux nôtres ; nous résumons brièvement leurs travaux.

MUHLERS et FISHER, à l'Institut des Maladies tropicales de Hambourg, ont traité 17 cas de tierce bénigne par l'atébrine à doses variant de 0 gr. 90 à 4 gr. 80. La majeure partie des patients a présenté un seul accès fébrile après le début du traitement. Les parasites ont disparu du sang périphérique en trois à cinq jours. Les doses élevées ont été bien supportées. 75 % des malades ont présenté la coloration jaune que donne fréquemment l'atébrine. Les auteurs ont observé deux récidives chez des malades qui avaient pris en tout 2 gr. 20 et 2 gr. 70 d'atébrine. La plupart de leurs malades avaient été traités avant leur entrée à l'hôpital par des doses variables de quinine, sans aucun résultat.

GREEN, à Kuala Lumpur, a obtenu, par des cures atébriniques de sept jours, à des doses quotidiennes variant de 0 gr. 20 à 0 gr. 40, des résultats thérapeutiques aussi favorables. A titre comparatif, GREEN a traité simultanément un nombre égal de malades par la quinine (2 gr. par jour pendant sept

jours). L'action des deux médicaments, en ce qui concerne la disparition de *plâsmodium vivax* du sang et la disparition des accès fébriles, a été sensiblement la même. En moyenne, la chute de température a été obtenue en 33 heures par l'atébrine et en 30 heures par la quinine; la disparition des parasites en 52 heures avec l'atébrine et 78 heures avec la quinine. Cependant, comme GREEN le constate, l'atébrine empêche les rechutes avec plus de certitude que la quinine. Dans plus de 30 % des cas, le traitement quinique a été suivi de récidives, alors que les malades traités par l'atébrine sont restés indemnes de rechutes pendant le même temps. D'après ses expériences, GREEN recommande la dose de 0 gr. 10 d'atébrine par 15 kilogrammes de poids corporel, à donner pendant six ou sept jours.

NAPIER et DAS GUPTA obtiennent les mêmes résultats favorables par des doses tri-quotidiennes de 0 gr. 10 d'atébrine. Dans tous les cas, les parasites ont disparu en quatre jours de traitement et la température était redevenue normale au troisième jour. NAPIER et DAS GUPTA estiment, cependant, que l'action de l'atébrine sur les parasites est plus lente que celle de la quinine.

CORDES et DE LA TORRE, à Cuba, ont traité quelques cas de tierce bénigne avec 0 gr. 90, 1 gr. 20, 1 gr. 50 d'atébrine, par doses quotidiennes de 0 gr. 30 en trois prises. Ils ont constaté le succès de la thérapeutique dès le deuxième ou troisième jour de traitement, par la chute définitive de température et la disparition des symptômes généraux. Les cas subaigus et les rechutes furent rendus afebriles dès les premières 24 heures. Les formes parasitaires jeunes disparurent du sang périphérique dès le troisième jour, et c'est spécialement les cas avec fièvre éle-

vée et nombreux parasites qui réagirent promptement. Les auteurs ont estimé que 1 gr d'atébrine suffit à stériliser 75 % des cas traités.

THONNARD-NEUMANN et LEDOUX, en Colombie, ont traité, en été 1931, dans les hôpitaux de l'United Fruit Company, dix cas de fièvre tierce bénigne, avec la posologie suivante : 0 gr. 30 d'atébrine par jour, en trois prises, pendant cinq jours. En moyenne, 0 gr. 50 d'atébrine ont suffi pour abaisser la température à la normale. Les parasites ont disparu du sang périphérique après absorption de 0 gr. 80 d'atébrine, c'est-à-dire après trois jours de traitement. Les auteurs ont constaté en outre une amélioration rapide de l'état général et aucune rechute n'est apparue pendant trois mois d'observation.

BRUCE, PHELPS et JANTZEN, au Honduras, ont expérimenté l'atébrine sur 18 cas de tierce bénigne ; les doses journalières variaient de 0 gr. 10 à 0 gr. 40, elles étaient données pendant quatre à sept jours. Les enfants, au-dessous de quatre ans, ont reçu 0 gr. 10, après quatre ans, 0 gr. 20 par jour. Les doses de 0 gr. 10 même ont donné de bons résultats aux auteurs qui estiment que le médicament est supérieur à la quinine.

En Algérie, Vogt, à l'hôpital de Marengo, concurrentement à nos essais, a traité environ 70 paludéens ; dans ce nombre, dix tierces bénignes ont été traitées soit par l'atébrine, soit par l'association atébrine-plasmochine. L'auteur estime les résultats supérieurs à ceux obtenus par la quinine administrée, per os, à la dose de 1 gr. 50 par jour ; mais, il a observé au cours d'un traitement ambulatoire par les deux médicaments associés, un cas d'affaissement de l'état général avec asthénie consécutive. De plus, il a observé deux rechutes, l'une 18 jours

après le traitement, l'autre trois mois après.

Enfin, dans plusieurs cas, il a constaté des douleurs gastriques et des vomissements.

Sur deux cas hospitaliers, VOGT a expérimenté les injections intra-veineuses d'atébrine : un comprimé de 0 gr. 10 était dissous extemporanément dans 100 cc. de sérum physiologique et injecté dans les veines du patient; l'injection de 0 gr. 10 par jour a amené l'apyrexie en trois jours ; par la suite les deux malades ont pris l'atébrine per os jusqu'à la dose totale de 1 gr. 50.

RAYNAUD, Mlle BOUSSER, CATTOIR, MARILL et ALCAY ont rapporté, à la Société de Médecine d'Alger, une série de cas avec résultats favorables ; cependant, ils ont observé quelques rechutes.

LEMAIRE, THIODET, Mlle FLANDRIN et nous-même avons publié à la Société de Médecine d'Algérie et dans *L'Algérie Médicale*, nos observations d'El-Kettar.

L'enseignement que l'on peut tirer de ces observations, c'est que dans la fièvre tierce bénigne l'action clinique de l'atébrine est au moins équivalente à celle de la quinine ; mais que dans la prévention des rechutes à brève échéance, l'atébrine est supérieure à la quinine et que la durée du traitement est notablement abrégée : des cures d'atébrine de cinq à sept jours aux doses quotidiennes de 0 gr. 30 équivalent à un traitement quinqué de deux ou trois semaines

---

### **L'Atébrine dans la Fièvre Quarte**

Personnellement, nous n'avons eu l'occasion d'observer qu'un seul cas de fièvre quarte pure, mais nous en avons vu plusieurs cas associés à la tierce bénigne et à la tierce maligne. Le cas de quarte a été traité par l'atébrine à la dose de 0 gr. 30 par jour pendant cinq jours : la température a été rendue normale après trois jours de traitement, les parasites ont disparu du sang périphérique le quatrième jour. Il en a été de même dans nos cas mixtes quarte et tierce bénigne.

Nous ne saurions porter un jugement basé sur un nombre aussi restreint d'observations, mais nous disposons des expériences de nombreux autres auteurs et les résultats que ceux-ci ont obtenus sont tout aussi favorables que ceux qui ont été rapportés dans le traitement de la tierce bénigne. En général, un traitement de cinq jours suffit pour guérir l'infection par *plasmodium malariae*, à raison de trois fois par jour 0 gr. 10. Aucun auteur n'a publié de rechute de fièvre quarte après traitement atébrique ; il est vrai que le nombre des cas observés jusqu'ici est assez restreint.

MÜHLENS d'une part et GREEN d'autre part remarquent, cependant, que l'atébrine fait disparaître le *plasmodium malariae*, plus lentement que la plasmochine pure. Aussi pensons-nous que dans tous les cas où la plasmochine n'est pas contre-indiquée, il y aurait intérêt à combiner les deux médicaments suivant le schéma de traitement de la tierce maligne. Il en est probablement de même pour la tierce bénigne dans le traitement de laquelle la plasmochine pure s'est montrée efficace. Si nous avons jusqu'ici réservé l'usage de la plas-

mochine aux seuls cas de tierce maligne ou supposés tels, c'est que nous avons été impressionnés par les accidents nombreux qui ont accompagné l'utilisation de la plasmochine à ses débuts. Or il faut en incriminer un défaut de posologie, à cette époque, la plasmochine employée isolément était administrée aux doses quotidiennes beaucoup trop élevées de 12, 15 et même 18 centigrammes. Notre expérience nous a montré l'innocuité presque complète du médicament aux doses de 2 et 3 centigrammes que nous avons utilisées et dont nous avons pu constater l'efficacité en combinaison avec l'atébrine.

Nous avons trouvé, dans la littérature, de nombreuses observations en faveur de cette méthode, nous citerons celles d'ORENSTEIN qui a traité ses malades pendant quatre jours avec 0 gr. 30 d'atébrine et 0 gr. 03 de plasmochine par jour et n'a relevé aucune rechute, malgré un temps d'observation de quatre mois. D'autre part, NAPIER, BUTCHER et DAS GUPTA ont traité 13 cas de tierce bénigne pendant quatre jours consécutifs par 1 gr. 20 d'atébrine en tout, puis ils ont donné à ces malades 0 gr. 06 de plasmochine en trois jours. Ils ont constaté une seule rechute après deux mois d'observation.

D'ailleurs, cette combinaison des deux médications sera presque obligatoire pour le médecin praticien qui n'aura pas toujours de laboratoire à sa disposition pour différencier la forme de paludisme à laquelle il a affaire.

---

**L'Atébrine et la Plasmochine  
dans le traitement  
de la fièvre tierce maligne**

Tous les auteurs s'accordent pour constater que la plasmochine exerce une action spécifique sur les corps en croissant, formes sexuées du plasmodium falciparum ; mais n'a aucune action sur les schizontes de ce parasite. Inversement, ils ont constaté que l'atébrine exerce une action spécifique sur ces schizontes de tierce maligne, mais reste impuissante vis-à-vis des gamétocytes.

Il nous a même paru, ainsi qu'à quelques auteurs, qu'au début du traitement par l'atébrine seule, les corps en croissant apparaissaient, s'ils n'y étaient déjà, dans le sang périphérique et augmentaient de nombre. La plasmochine non plus n'empêche pas l'apparition des gamètes, mais elle les détruit rapidement.

Nous avons toujours traité les porteurs de gamétocytes par la plasmochine, mais les Américains THONNARD-NEUMANN et LEDOUX relatent sept cas de tierce maligne traités uniquement par l'atébrine à la dose totale de 1 gr. 50, chez lesquels les gamétocytes apparus dans le sang au cours du traitement sont disparus spontanément dans un temps variant de deux à quatre semaines après la fin du traitement; ces cas n'ont pas présenté de rechutes. Nous pensons que dans ces cas, l'atébrine a complètement détruit les formes asexuées et que, la parthénogénèse des gamètes n'existant pas ou bien étant supprimée par le médicament, les gamètes sont morts de leur belle mort, c'est-à-dire de vieillesse. Si cette hypothèse était l'expression de la réalité, il

faudrait interpréter les rechutes comme test d'insuffisance des médicaments schizonticides.

De toute façon, la plasmochine étant à peu près sans action sur la schizogonie, c'est l'atébriane seule qui influence les symptômes cliniques. Dans tous les cas que nous avons traités, nous avons pu constater le succès de la thérapeutique dès le deuxième ou le troisième jour par la chute de la température et la disparition des symptômes généraux. Dans quelques cas seulement la fièvre persista jusqu'au quatrième jour. Autrement dit, on n'observe plus de fièvre après l'absorption de 0 gr. 90 d'atébriane et, fréquemment, l'apyrexie se manifeste après 0 gr. 60 de médicament.

En moyenne, les formes annulaires disparaissent du sang périphérique du troisième au quatrième jour, alors que les gamétocytes persistaient ou faisaient leur apparition si le traitement par la plasmochine n'était ordonné simultanément.

Les corps en croissant disparaissent en moyenne après quatre à six jours de traitement par la plasmochine. Nous avons traité nos malades avec des doses quotidiennes de 0 gr. 03 et surtout 0 gr. 02. Cette dernière posologie, quoique faible, nous a toujours donné de bons résultats et n'a jamais provoqué d'effets secondaires nocifs. Dans aucun cas, nous n'avons vu les gamétocytes résister au-delà de sept jours après le début de la médication par la plasmochine.

L'amélioration rapide de l'état général de nos malades après le traitement atébrinique a été remarquable ; celle-ci, du reste, est également signalée par les autres auteurs. ECKARDT souligne particulièrement la rapidité de l'action du médicament sur l'état général chez les enfants.

Les observations de JAMES, NICOL et SHUTE méritent d'être spécialement mentionnées. Ces auteurs ont travaillé dans des conditions expérimentales dont l'exactitude égale celle qu'on a coutume d'observer au laboratoire, mais qui sont même supérieures à ces dernières car il ne s'agit pas, pour les essais, d'animaux, mais de vertébrés impaludés de la famille « *homo sapiens* ».

La première série expérimentale de JAMES, NICOL et SHUTE comprend quatre cas impaludés avec des souches italiennes (Roma I et Sardinia), trois de ces malades ont été infectés, par voie naturelle, par piqûre anophélienne, l'un d'eux par inoculation directe dans le sang. En dépit d'une thérapeutique intensive par la quinine, tous les malades eurent, dans les six mois suivant le premier accès, de 6 à 11 récidives dont chacune a été traitée alors par des doses de quinine allant jusqu'à 3 gr. par jour. Pour prévenir d'autres rechutes, les malades ont reçu, entre les accès, des cures d'entretien par la quinine qui n'eurent d'autre effet que de déclancher, chez deux d'entre les malades, de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Ces malades ont été soumis au traitement par l'atébrine à raison de 0 gr. 30 d'atébrine pendant cinq jours consécutifs, soit en tout 1 gr. 50. Les parasites ne tardèrent pas à disparaître et il n'y eut pas de rechutes pendant les 28 semaines que les patients restèrent en cours d'observation.

Pour un autre essai, cinq malades ont été infectés par la souche « Roma II ». Alors que chez un malade traité uniquement par la quinine il y eut plusieurs rechutes, les quatre autres, traités par 0 gr. 30 d'atébrine par jour, ont été définitivement guéris en cinq jours, n'ayant présenté aucune rechute par la suite.

Ce qui est intéressant dans les observations de JAMES, NICOL et SHUTE c'est que, après le traitement par l'Atébrine seule, les éléments annulaires disparaurent du sang périphérique sans qu'il y eut apparition de gamétocytes. Le fait s'explique peut-être par un anéantissement énergique et rapide des jeunes éléments parasitaires avant la transformation en gamètes des mérozoïtes. D'autre part, KNOWLES et DAS GUPTA ont montré récemment que si dans la tierce bénigne de première infection, l'apparition de gamètes dans le sang survient toujours très rapidement; dans la tierce maligne, il semble que cette production de formes sexuées soit conditionnée en dehors de tout traitement, par les réactions de l'organisme infecté: certains individus voient apparaître rapidement dans leur sang de nombreux gamétocytes, d'autres au contraire restent longtemps indemnes de formes sexuées. Il est donc possible qu'aidee par cette résistance individuelle, l'action rapide d'un médicament uniquement schizonticide tel que la Quinine ou l'Atébrine puisse stériliser d'emblée un paludéen récemment infecté. Au contraire, lorsque la médication est donnée trop tard ou à doses insuffisantes elle permet ou même active la formation des gamétocytes, augmentant ainsi l'infectiosité du sang du malade pour les Anophèles. D'où la nécessité, dans tous les cas de tierce maligne, de combiner la Plasmochine à l'Atébrine ou à la Quinine.

La seule question importante à résoudre est celle de savoir si l'on doit associer la Plasmochine à l'Atébrine dès le début du traitement ou si l'on commence par une cure d'Atébrine seule pendant quelques jours. En effet, la Plasmochine peut être mal tolérée par un organisme déficient; or, dès le début du traitement par l'Atébrine on observe un relève-

ment rapide de l'état général et la disparition des symptômes cliniques, en particulier des troubles digestifs, ce qui permet la réalimentation des malades d'où plus grande tolérance pour les médicaments. Personnellement, nous avons dans la plupart de nos cas administré, d'abord, pendant deux ou trois jours, de l'Atébrine pour adjoindre ensuite la Plasmochine. Les résultats que nous avons obtenus de la sorte ont été très satisfaisants. Sauf, quelques cas exceptionnels de légers troubles gastriques, nous n'avons pas enregistré d'effets secondaires fâcheux, notamment pas de cyanose. Cette méthode de traitement peut être employée chaque fois que le malade pourra rester assez longtemps sous la surveillance médicale.

Si, par contre, on se trouve dans l'obligation d'accélérer le traitement, on pourra administrer simultanément, dès le premier jour du traitement, Plasmochine et Atébrine. Dans plusieurs de nos observations nous avons adopté ce mode de traitement sans observer d'effets secondaires quelconques.

Nous n'oserions pas nous prononcer sur la question des récidives dans le traitement de la tierce maligne par l'Atébrine et la Plasmochine, car nous estimons que les temps d'observation ne sont pas encore suffisamment longs pour permettre un jugement définitif. Cependant d'après les résultats obtenus par les auteurs étrangers qui ont étudié la question, il apparaît que le nombre des rechutes est le moins important qu'on ait obtenu jusqu'à ce jour, il est inférieur même à celui qu'on observe après le traitement mixte « Plasmochine + Quinine ».

Sur les vingt-quatre cas de tierce maligne que nous avons traité, aucun n'a présenté de récidive clinique ou hématologique mais le temps d'observa-

tion après la fin du traitement a été rarement prolongé: dans huit cas seulement, il a dépassé vingt jours.

MÜHLENS et FISCHER ont observé une rechute sur 85 cas de tierce maligne; GREEN sur 25 cas ne constate aucune rechute. Sur 114 cas traités par CORDES et DE LA TORRE 3 ont présenté des rechutes. THONNARD-NEUMANN et LE DOUX ont vu 3 rechutes parasitaires sans symptômes cliniques sur 59 cas; BRUCE, PHELPS et JANTZEN n'ont constaté aucune récurrence, pendant le temps d'observation, sur 106 cas d'estivo-automnale. ARBONA rapporte 23 cas traités avec 0 gr. 30 d'Atébrine et 0 gr. 03 ou 0 gr 02 de Plasmochine par jour avec des résultats cliniques et parasitologiques qu'il estime nettement supérieurs à ceux du traitement quinqué, sans aucun effet nuisible et sans qu'il ait constaté de rechutes; 40 cas traités auparavant avec des doses plus élevées de Plasmochine lui ont donné d'aussi bons résultats, mais ont fréquemment présenté des troubles gastro-intestinaux.

En Algérie, les Frères SERGENT et CATANEI ont les premiers utilisé la Plasmochine dans le traitement de la tierce maligne. Leurs résultats confirment qu'il ne faut pas utiliser la Plasmochine seule dans le traitement de la tierce maligne et, que, si elle détruit rapidement les corps en croissants elle n'empêche pas cependant leur apparition dans le sang périphérique.

RAYNAUD, Mlle BOUSSER, ALCAY, CATTOIR et MARILL ont publié à la Société de Médecine et dans l'Algérie médicale leurs observations sur le traitement du paludisme par l'association Atébrine + Plasmochine. Ils ont observé 20 % de rechutes environ; ils font cependant remarquer qu'il s'agissait en partie de

malades de clientèle dont le traitement n'a pu être surveillé.

Nos observations d'El Kettar ont été publiées par LEMAIRE, THIODET, LAGET et Mlle FLANDRIN à la Société de Médecine et dans l'*Algérie Médicale*.

VOGT a traité environ 50 cas de tierce maligne ou d'infections mixtes ; les résultats cliniques ont été bons, et il a observé 4 rechutes en six mois ; quelques malades étant de passage lors de leur première atteinte n'ont pu être revus s'ils ont eu une rechute.

A Ménerville, MEUNIER, sur plus de 100 cas traités avec d'excellents résultats a vu quelques rechutes qu'il a évité par la suite avec un supplément de plasmochline.

Nous n'avons pas eu l'occasion de traiter le paludisme chez les enfants ; mais nous disposons des expériences d'autres auteurs, en particulier de celles d'ECKHARDT qui a traité 144 enfants nègres atteints de fièvre tierce maligne ; pour les nourrissons et les enfants en bas âge, chez lesquels l'administration orale est difficile, ECKHARDT disposait d'Atébrine en poudre à dissoudre extemporanément dans une solution glucosée à 3 %. Il employait les doses suivantes : les nourrissons jusqu'à six mois recevaient 0 gr. 025 d'Atébrine par jour pendant trois ou quatre jours ; de 6 mois à 1 an : 0 gr. 05 pendant le même temps ; de 1 à 2 ans : 0 gr. 10 pendant trois ou quatre jours. L'injection produit localement une légère infiltration tissulaire qui disparaît spontanément ; chez les grands enfants ou les adultes les doses nécessaires pour le traitement provoquent des irritations tissulaires accentuées.

Les auteurs qui ont expérimenté le traitement du

paludisme chez les enfants avec la combinaison Atébrine-Plasmochine, per os, concluent à la posologie suivante :

|                          | Atébrine | Plasmochine |
|--------------------------|----------|-------------|
| Enfants de 1 à 4 ans . . | 0 gr. 10 | + 0 gr. 01  |
| — de 4 à 8 ans . .       | 0 gr. 20 | + 0 gr. 02  |
| — après 8 ans . .        | 0 gr. 30 | + 0 gr. 03  |

Ces doses nous paraissent un peu élevées, toutefois les enfants présentent une grande tolérance pour les médicaments.

---

### **Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique**

Bien que n'ayant aucune expérience personnelle du traitement atébrinique dans les cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique et d'idiosyncrasie à la Quinine, l'intérêt de la question nous incite à rapporter brièvement les publications parues à ce sujet. D'après MÜHLENS, FISCHER, NICOL, JAMES et SHUTE, ECKARDT, NAPIER et DAS GUPTA, THONNARD-NEUMANN et LE DOUX et d'autres, les bilio-hémoglobinuriques tolèrent parfaitement l'Atébrine seule ou combinée à la Plasmochine. Dans les cas de f. bilieuse hémoglobinurique au cours de la tierce maligne, l'Atébrine est le médicament de choix en effet la Quinine est, ici, contre-indiquée, parce qu'elle provoque généralement une aggravation de la maladie et la Plasmochine n'agit pas d'une façon suffisante sur les symptômes cliniques du paludisme qu'il faut enrayer.

Il en est de même dans le cas d'idiosyncrasie à la Quinine. Ces malades supportent parfaitement l'Atébrine et la Plasmochine qui donnent des résultats aussi appréciables que chez les paludéens ordinaires (MÜHLENS et FISHER).

---

### **Splénomégalias Paludéennes**

Nous avons constaté comme tous les autres auteurs que les splénomégalias aiguës rétrocédaient rapidement après le traitement par l'Atébrine seule ou par le traitement mixte; les splénomégalias chroniques réagissent aussi mais beaucoup plus lentement. Nous avons cependant observé un cas de paludisme chronique avec rate descendant jusqu'à l'épine iliaque dans lequel le traitement mixte, prolongé, n'amena aucune régression et fut accompagné d'un fléchissement de l'état général.

---

### **Paludisme Pernicieux**

Dans les cas de paludisme grave, en particulier dans les accès pernicieux comateux, il est impossible de faire absorber aux malades les médicaments per os et leur action par cette voie est manifestement trop lente; aussi avons-nous pensé qu'il était préférable dans ces cas d'utiliser la quinine en injection. Cependant, à la demande de tous les expérimentateurs, les producteurs se sont efforcés d'obtenir une solution stable d'Atébrine pour administra-

tion parentérale; actuellement est en cours d'essais cliniques une solution, pour injections intra-veineuses, qui paraît présenter une action rapide sans effets nocifs aux doses indiquées.

---

### **Paludisme au cours de la grossesse**

La Quinine peut être administrée aux femmes enceintes, cependant elle agit comme agent de contractions utérines lorsque celles-ci sont déjà déclanchées. Ni la Plasmochine ni l'Atébrine n'exercent d'action sur le muscle utérin ainsi que l'ont démontré WEISE et HECHT par des expériences de laboratoire. Nous présentons d'ailleurs l'observation d'une femme, enceinte de trois mois, que nous avons traité par l'Atébrine et la Plasmochine sans aucun accident. Nous pourrions citer un grand nombre de cas semblables traités par d'autres auteurs.

---

### **Tolérance et inconvénient**

Jusqu'ici, on ne connaît aucun cas où l'Atébrine administrée aux doses thérapeutiques par voie buccale, ait engendré, même après un emploi prolongé des symptômes fâcheux ou toxiques. KIKUTH rapporte l'observation d'un malade qui, quoique non atteint de paludisme, avait absorbé, au cours de deux mois, 20 grammes d'Atébrine, par doses quotidiennes de 0 gr. 40. En dehors d'une coloration jaune des téguments, ce malade n'a présenté aucun

signe fâcheux. Quatre semaines après la fin de cette « cure », du reste, cette coloration avait pour ainsi dire disparu.

Cette coloration, que nous n'avons d'ailleurs constatée uniquement sur des malades très anémiés, est due aux propriétés colorantes du médicament. Elle n'est pas liée à une lésion hépatique, le taux de la bilirubine dans le sérum et celui des pigments biliaires dans les urines, ne dépassent pas les valeurs normales (GREEN, MUHLENS, FISCHER).

Cette coloration dont l'unique importance est d'ordre esthétique, ne provoque pas l'hypersensibilité aux rayons solaires que l'on a observé chez les malades traités par les substances acridiniques (Trypaflavine, Gonacrine), elle brunit légèrement à la lumière et disparaît en deux ou trois semaines.

Tous les effets secondaires qui accompagnent habituellement le traitement par la Quinine, tels que bourdonnements d'oreilles, céphalées et anorexie font défaut dans le traitement par l'Atébrine, mais on peut observer, très rarement cependant, des vomissements, des douleurs gastriques chez les gastropathes et, exceptionnellement, de la diarrhée; généralement, ces phénomènes cessent spontanément malgré la continuation du traitement.

Jusqu'à ce jour il n'a été signalé aucune contre-indication du traitement par l'Atébrine; les atteintes rénales d'ordre palustre sont naturellement bien influencées. D'après ECKARDT, l'Atébrine est également bien supportée en cas d'œdèmes néphritiques et d'albuminurie. FILLARDI a traité par l'Atébrine quatre cas de paludisme, quinino-résistants, gravement compliqués de maladies intercurrentes (1 cardiopathie non compensée avec atteintes rénale et hépatique secondaires, 1 purpura hémorragique

avec glomérulonéphrite aiguë chez un enfant en mauvais état général, 1 cas de cholécystite, 1 cas de paludisme chronique particulièrement grave avec néphrite et cachexie, dysenterie amibienne et bronchite); tous ces malades furent guéris de leur paludisme au moyen de l'Atébrine et virent partiellement disparaître leurs manifestations intercurrentes, en particulier les symptômes néphritiques et hépatiques.

Alors qu'il est impossible d'observer des effets secondaires dignes d'attention dans le traitement par l'Atébrine seule, le traitement mixte « Atébrine + Plasmochine » peut présenter quelques inconvénients. Sur les 24 malades que nous avons traité nous avons observé chez un malade atteint de néphrite après érysipèle une augmentation de l'œdème des membres inférieurs que ce paludéen avait présenté; cet œdème disparu d'ailleurs en une quinzaine de jours. En dehors de cet incident, nous n'avons rencontré que de légers troubles gastro-intestinaux tels que douleurs épigastriques, coliques, anorexie qui n'ont jamais nécessité l'interruption du traitement. Nous tenons à rappeler que nous avons traité la plupart de nos malades par des doses quotidiennes de 0 gr. 02 de Plasmochine seulement.

Un inconvénient observé fréquemment au début de l'utilisation de la plasmochine est la cyanose; cyanose des lèvres, de la muqueuse buccale, quelquefois même des oreilles et des ongles. Elle serait due à la formation de méthémoglobine et elle disparaît après l'interruption du traitement. Cette cyanose s'observe après absorption de doses élevées de Plasmochine ou de doses thérapeutiques données, sans interruption, pendant un temps prolongé; cependant elle a été signalée dans quelques rares cas avec 3 centigrammes par jour.

Les troubles gastro-intestinaux peuvent être en partie évités en administrant la plasmochine au cours des repas.

THONNARD-NEUMANN et LE DOUX ont constaté radiologiquement qu'il s'agissait d'un péristaltisme exagéré de l'estomac et de contracture spasmodiques de l'intestin. La belladone leur permit d'enrayer ces phénomènes. Ces auteurs ont constaté la présence de parasites intestinaux chez les malades ayant manifesté ces troubles digestifs.

---

### **Contre-indications de Plasmochine**

Une seule est absolue, c'est l'injection intra-veineuse de Plasmochine au cours d'une insuffisance cardiaque. L'administration per os pourra être faite à doses modérées, mais en dehors des périodes fébriles; les hyperthermiques se sont, en effet, montrés les plus sensibles aux intoxications par les hautes doses de Plasmochine autrefois employées; ces intoxications se sont traduites par un ralentissement du pouls, une chute de la pression artérielle et quelquefois un collapsus plus ou moins grave.

Dans les cas de paludisme compliqué d'affections hépatiques ou rénales d'origine non paludéenne, on réservera la Plasmochine aux seuls cas de fièvre maligne et elle sera donnée à doses modérées. Dans les néphrites, en particulier, l'élimination du médicament est retardée d'où accumulation et efficacité de doses moindres.

En cas d'anémie grave, on attendra le relèvement de l'état général que permet le traitement atébririque, pour administrer la Plasmochine.

## CHAPITRE QUATRIEME

---

### Prophylaxie et Assainissement

---

Nous consacrons ce chapitre, dans le cadre général de notre travail, en premier lieu aux possibilités de prophylaxie et d'assainissement qui nous ont été fournies, au cours de ces dernières années, par l'avènement des nouveaux médicaments antipaludiques de synthèse. Nous n'entrerons pas, ici, dans une discussion à propos de la question de savoir s'il est plus avantageux d'assainir une région infestée ou s'il est préférable d'utiliser des mesures médicalementes. En effet, cette question ne peut être tranchée par des considérations générales, mais sa solution dépend des conditions locales particulières. Certainement, la lutte contre l'anophèle est, dans bien des régions, la méthode la moins chère, la plus rationnelle et celle qui, de ce fait, promet le plus de chances de succès.

Dans nombreuses autres régions, par contre, les conditions sont tout à fait différentes, la lutte contre le moustique reviendrait trop cher et l'assainissement se heurterait à des difficultés d'ordre technique (drainage, anéantissement des larves, etc.). Pour beaucoup de ces régions, la seule voie praticable est donc la prophylaxie dirigée contre les parasites dans le sang humain, prophylaxie qui est devenue facilement réalisable grâce à la découverte des nouveaux médicaments synthétiques.

L'idée d'anéantir le paludisme des régions gravement infestées par des mesures d'ordre médical est de date ancienne. C'est ROBERT KOCH qui, le premier, essaya d'assainir certaines régions de l'Afrique orientale par le seul médicament alors à sa disposition, la quinine.

Un agent prophylactique efficace doit supprimer la phase évolutive du parasite qui est inoculé dans le sang humain par l'anophèle, à savoir les sporozoïtes. Seuls, les médicaments permettant de réaliser cette condition peuvent être considérés comme prophylactiques antimalariques dans le sens propre du terme.

WARINGTON YORK et MACFIE ont montré expérimentalement en 1925 que la Quinine à dose de 2 gr. pendant huit jours ne pouvait prévenir le paludisme inoculé par les moustiques

MACKENZIE conclut que la quinine ne possède aucune valeur au point de vue prophylactique propre, mais que son administration prolongée à faibles doses peut avoir une action curative, soit propre, soit par l'intermédiaire de l'organisme.

MARCHOUX, au Sénégal, relève de nombreux cas de paludisme dans les compagnies de débarquement malgré l'emploi de la Quinine.

MAC NABB et STEWART rapportent qu'en 1926, 225 hommes travaillant dans des régions éminemment paludéennes prennent dans un but prophylactique, 1 gramme de quinine par jour — l'expérience dure quatre mois et demi — 14 hommes contractent le paludisme au cours même de l'expérience et un grand nombre d'autres présentent des accès palustres après le retour en pays sain. Les auteurs concluent que l'absorption de 1 gramme de quinine par jour, ne peut prévenir le paludisme, mais, par l'ac-

tion curative des symptômes, elle permet aux hommes de rester sur pied et présente une grande importance au point de vue militaire dans un pays paludéen.

C'est également l'opinion des Frères SERGENT qui ont utilisé la quininisation préventive pour la protection de l'armée d'Orient.

« ...Il faudra bien savoir que cette quininisation, à petites doses journalières, n'empêchera pas complètement la contamination, mais elle évitera les accès graves et permettra la conservation des effectifs... »

Or, au cours de ces dernières années, JAMES et ses collaborateurs à Londres, ont effectué des essais intéressants visant la mise en œuvre d'une prophylaxie antipaludéenne médicamenteuse. A cet effet, JAMES s'est servi, partie de paralytiques généraux destinés au traitement malariothérapique, partie de volontaires qui voulaient se soumettre à l'expérience. Ces sujets ont été traités d'abord la veille de l'inoculation, puis le jour même de l'inoculation et, enfin, quatre à cinq jours après l'inoculation, par les divers médicaments. Les premiers essais, réalisés avec la quinine, ont montré que la quinine ne peut, en aucun cas, empêcher l'éclosion de l'infection. La quinine n'a donc aucune action prophylactique. La Plasmochine, par contre, empêche, dans la méthode de JAMES, l'éclosion de l'infection dans 50% des cas; et, pour l'autre moitié, la période d'incubation, qui, d'ordinaire, est de quinze jours à trois semaines, durait de six à neuf mois. On doit donc, ici aussi, conclure à une certaine efficacité du médicament. Le succès de la prophylaxie par la Plasmochine est même de 100 % lorsque les expérimentateurs emploient des souches de fièvre tierce maligne. Les do-

ses quotidiennes de JAMES sont de 0 gr. 06 de Plasmochine. SWELLENGREBEL qui a tenté les mêmes essais avec la moitié de la dose de JAMES, à savoir 0 gr. 03 de Plasmochine, n'a pas obtenu le résultat escompté; cet échec des expériences de SWELLENGREBEL est dû, partie à l'insuffisance des doses, partie à la virulence particulière de la souche parasitaire utilisée.

Il en résulte donc qu'il faut attribuer à la Plasmochine une certaine action prophylactique propre, mais la dose quotidienne doit être de 0 gr. 06 et, c'est là, une posologie qu'il est impossible de maintenir pendant des mois, d'après les observations à ce jour recueillies. A noter, toutefois, que pour obtenir des infections expérimentales sûres, on avait choisi des anophèles infectés par une souche particulièrement virulente et que, pour plus de précautions, on avait fait piquer chaque individu par plusieurs moustiques. Dans la transmission naturelle du paludisme, c'est généralement un seul moustique qui joue le rôle d'agent vecteur. Ces infections artificielles doivent donc être considérées comme notablement plus intenses que l'infection naturelle dans la plupart des cas.

Nous n'avons jusqu'à présent connaissance d'aucune recherche semblable effectuée avec l'Atébrine, mais étant donné l'analogie de ses propriétés avec celles de la quinine, il est probable, qu'en ce sens, elle se montrera inefficace elle aussi.

Les chercheurs américains BARBER, KOMP et NEWMANN orientèrent leurs recherches dans un autre sens. Partant du principe que la Plasmochine permet d'anéantir promptement les gamètes de toutes les formes de paludisme, ils découvrirent une propriété remarquable du produit, à savoir: son ac-

tion dévitalisante sur les gamètes, alors même qu'ils ne sont pas encore détruits. Ces gamètes ne peuvent plus infecter les moustiques, ainsi se trouve réaliser une véritable « prophylaxie anophélienne ». La Plasmochine joue le rôle du pavillon d'isolement dans les maladies contagieuses.

Après BARBER, WHITMORE, en 1929, a démontré, par des expériences précises, qu'au cours d'un traitement quinique à dose journalière de 2 grammes, il suffisait d'une dose unique de Plasmochine de 0 mmgr. 3 par kilo de poids corporel, donnée le quatrième jour après le début de la quinine, pour rendre le sang du malade non infectant pour les moustiques à partir du jour où elle a été donnée.

En dehors de tout traitement schizonticide, RUSSEL AMIES aux Indes, et SÆRNO, à Batavia, ont montré qu'une dose unique de 0 gr. 04 ou deux doses de 0 gr. 02 prises à seize heures d'intervalle, détruisent l'infectiosité des formes sexuées du plasmodium falciparum vis-à-vis des anophèles, pendant au moins trois jours.

RUSSEL AMIES et KINGSBURY ont étudié la valeur pratique de cette propriété de la Plasmochine, sur la population d'un village hindou comprenant 330 individus, dont 30,4 % étaient atteints de tierce maligne et 52,5 % de tierce bénigne. La Plasmochine fut donnée deux fois par semaine à dose de 0 gr. 04 pendant douze mois; 90 % de la population a pu être traité. Aucun cas d'intoxication ne fut relevé.

La proportion des cas de tierce maligne tomba à 7 % de la population, et celle des cas de tierce bénigne à 8,7 % seulement. On ne put découvrir aucun porteur de gamètes de plasmodium falciparum. L'action sur les gamétocytes de plasmodium vivax fût moins nette. On en trouva sur une partie des

malades restants. Le taux de la morbidité durant l'année d'expérience a diminué de 51 %, sur les années précédentes. Dans deux agglomérations voisines prises comme témoins, il baissa de 11 % dans l'une et augmenta de 21 % dans l'autre. L'expérience coûta 70 livres par an et pour cent travailleurs.

Dans l'île de Java, pays de culture de quinquina, mais aussi pays de paludisme, SÆRNO effectua des expériences de même ordre, nous rapportons ses conclusions:

« La Plasmochine administrée sur une grande  
« échelle à la dose de 0 gr. 04 tous les trois jours  
« pendant neuf semaines, dans une contrée isolée  
« où le paludisme règne à l'état chronique, ne pro-  
« duit pas une diminution importante de l'index  
« des porteurs de parasites. On doit s'attendre néan-  
« moins, à ce que cet index baisse par l'usage con-  
« tinu de la Plasmochine, car après la période men-  
« tionnée l'index de l'infection naturelle des ano-  
« phelinés était déjà fortement réduit (de 5 % à  
« moins de 1/2 %). »

Dans une deuxième expérience:

« Le mode d'administration de la Plasmochine  
« indiqué ci-dessus, en combinaison avec la Quini-  
« ne (une semaine à la dose thérapeutique de 1 gr.  
« 25 de chlorhydrate de quinine, suivie de la dose  
« quotidienne de 0 gr. 60 pendant cinq semaines)  
« provoque une diminution rapide du nombre des  
« porteurs de parasites et de l'index des Croissants.  
« Après cessation de la quinine, l'index parasitai-  
« re remonte rapidement surtout quand on ne don-  
« ne que 2 ctgrs. de Plasmochine.

« L'index d'infection naturelle des anophélinés  
« baisse dans la même proportion que dans la pre-  
« mière expérience. »

Dans cette dernière observation cependant, l'auteur explique en partie le relèvement de l'index parasitaire par l'importation de cas nouveaux.

Nous admettons l'exactitude de cette explication, car il serait étonnant que la quinine employée à de telles doses en combinaison avec la Plasmochine, eût donné un résultat aussi éphémère.

Ces deux expériences consacrent la valeur pratique de cette propriété remarquable que possède la Plasmochine : la dévitalisation des gamètes permettant la rupture d'un chaînon du cycle évolutif du Paludisme : la phase Homme-Anophèle. Aucun des autres médicaments du paludisme ne possède une propriété semblable.

Les corps en croissant apparaissent au cours du traitement par la quinine, même aux doses quotidiennes de 2 gr. et plus. De nombreux auteurs ont constaté que ces gamétocytes étaient deux ou trois fois plus nombreux à la fin, qu'au commencement du traitement; et que « la Quinine n'a aucune influence sur la persistance des gamètes de tierce maligne » (RUSSEL AMIES, SYNTON, KNOWLES, CLARK. GREEN, SLATINEANU et BALTIMÉANU, etc...).

La Quinine ne possède non plus, aucune action sur la vitalité des gamètes du Plasmodium falciparum. L'infection des moustiques a lieu, encore seize jours après un traitement quinique, à 2 gr. par jour et deux heures après une dernière prise de 0 gr. 65 (GREEN, BARBER et MAYNE).

L'Atébrine est également incapable d'éviter l'infection des anophèles (GREEN).

A notre avis, on peut poser en principes que toute méthode de lutte antipaludique doit :

1° Réduire le nombre des porteurs de gamètes, et, par là, des anophèles infectés et infectants.

2° Empêcher les accès fébriles, pour paraître efficace aux yeux de la population traitée et mériter la confiance des simples que frappent seuls les phénomènes sensibles: cette confiance est un des plus grands facteurs du succès.

La quininisation préventive peut remplir la seconde condition, mais non pas la première et principale, étant donné qu'un traitement quinique curatif n'empêche pas l'apparition des gamétocytes dans la tierce maligne, ni leur persistance et leur infectiosité pendant quatre ou six semaines.

Il semble évident que les petites doses de quinine ne pourront faire mieux, même répétées. Cependant, FOLEY traitant de mai à novembre, par de petites doses quotidiennes de quinine, tous les enfants d'une oasis algérienne, a pu abaisser de 25 à 4 %, le nombre des porteurs de gamètes de la population entière. Dans cet ordre d'idées, c'est le seul travail dont la publication nous soit connue.

Il nous paraît donc nécessaire d'associer à la Quinine un agent gaméticide

Dans un traitement prophylactique, étant donné son activité, l'Atébrine peut être substituée à la Quinine.

Nous avons vu dans nos observations qu'on pouvait déjà apprécier le succès de la médication après administration de 60 ctgrs. d'Atébrine, au cours de paludismes graves. Il est probable qu'il suffirait de doses moindres en présence constante dans l'organisme, pour juguler une infection palustre à son début. L'élimination lente de l'Atébrine est un élément favorable, permettant par deux ou trois absorptions hebdomadaires minimales, d'obtenir la saturation nécessaire de l'organisme.

Il est évident que, comme à la quinine, il faut en-

core associer à l'Atébrine un gaméticide, comme la Plasmochine.

Ce qui reste à déterminer, ce sont les doses et leur répartition, suivant l'association employée : Quinine + Plasmochine, ou Atébrine + Plasmochine.

Tel peut être le schéma d'une prophylaxie médicamenteuse du paludisme, c'est la méthode qu'il faudra adopter pour la protection d'un groupe d'expédition. Mais pour une population sédentaire, le traitement de tous les individus durant toute la saison chaude entraîne une dépense considérable en médicament. Aussi, voulons-nous rappeler la plus efficace des méthodes de lutte contre le paludisme, la méthode de KOCH :

« Traiter tous les porteurs de parasites dès la saison fraîche, pour empêcher les moustiques de s'infecter. »

A ce propos, nous rappellerons que JAMES et SHUTE ont conservé au laboratoire un anophèle maculipennis qui est resté infectant pendant trois mois et qui a permis, durant ce temps, quarante inoculations thérapeutiques de paludisme.

Cet aperçu biologique montre la nécessité, signalée par KOCH, de pratiquer la stérilisation des paludéens, avant l'apparition des nouvelles générations de moustiques.

Actuellement, cette méthode ou tout au moins le traitement curatif de tous les paludéens est la base de la lutte antipaludique en Espagne; elle est appliquée sur une grande échelle en Italie méridionale, eu même temps que les mesures antilarvaires et, l'efficacité de la méthode se manifeste de plus en plus.

Nous n'ignorons pas les difficultés de son application, la nécessité d'un personnel nombreux et dé-

voué, mais elle est de beaucoup supérieure à toutes les autres, c'est elle qui donne les résultats les plus rapides et les plus sérieux.

Les médicaments donnés à coup sûr n'entraînent pas de dépense intempestive. L'efficacité immédiate du traitement curatif, toujours très apprécié des populations impaludées, constitue la meilleure des propagandes et exerce une action morale incontestable, facilitant l'application des autres mesures de prophylaxie.

Jusqu'ici, la quinine a été presque uniquement employée. Malheureusement, elle nécessite un traitement prolongé, durant plus de trois mois, pour amener la stérilisation des patients. Aussi, la Plasmochine et l'Atébrine qui réduisent à quelques jours la durée du traitement du paludisme, apparaissent-elles d'un intérêt considérable.

La méthode de KOCH nécessite la présence de techniciens ou tout au moins, d'un personnel averti. Ce personnel pourra facilement surveiller le traitement par la plasmochine et l'atébrine, évitant les accidents possibles, mais sûrement exceptionnels avec les doses quotidiennes de 2 ctgrs de plasmochine, doses qui ont montré leur efficacité.

Ce traitement curatif a été expérimenté en Roumanie, par PETER et CORNELSON, à Suliman, village assez isolé, abritant 246 habitants, payant un lourd tribut au paludisme. Les auteurs ont traité tous les porteurs de parasites, par 0 gr. 20 d'atébrine et 0 gr. 02 de plasmochine par jour, pendant huit jours. Neuf mois plus tard, au début de l'été suivant, le nombre des paludéens était réduit de 88 % sur celui de l'année précédente. Le résultat eut peut-être été meilleur si le traitement avait été effectué avant l'été et non après qu'un certain nombre d'individus se fussent infectés.

En résumé, nous voyons donc que l'apparition d'un médicament agissant sur les gamètes, en l'espèce la plasmochine, a modifié complètement l'aspect de la lutte antipaludique.

Et il n'est pas téméraire d'envisager le jour où le moustique ne trouvant plus de sources humaines d'infection, le paludisme disparaîtra de la surface du globe.

Ce ne sera pas la moindre dette de reconnaissance que l'humanité aura contractée envers la chimie synthétique.

---

## Conclusions

---

De nos recherches personnelles, ainsi que des observations d'autres auteurs que nous avons rapportées, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

I. — Les parasites du paludisme, et principalement le *plasmodium falciparum*, se comportent d'une façon très différente vis-à-vis des agents thérapeutiques, selon que l'on considère leurs formes sexuées ou asexuées.

A des stades différents de leur évolution, correspond une résistance nettement distincte et ceci explique les échecs de certains médicaments, qui n'agissent spécialement que sur les formes jeunes, asexuées des parasites.

Les formes sexuées n'étant pas détruites en totalité par de tels médicaments, l'individu n'est pas « stérilisé » ; il s'en suit pour l'avenir des sujets qui en ont été atteints, qu'ils ne sont pas à l'abri, soit des rechutes, soit d'un état de paludisme chronique qui a été bien défini dans ces dernières années.

Il en est ainsi de la quinine et des médicaments associés qui ont été proposés pour en augmenter l'action.

Le médicament idéal serait celui qui détruirait à la fois les formes asexuées et sexuées de tous les parasites du paludisme.

II. — La quinine a été jusqu'à ces derniers temps

considérée comme le médicament le plus efficace que l'on connaisse contre le paludisme.

Elle agit sur :

les formes asexuées des trois plasmodium,  
les formes sexuées des plasmodium malariae et vivax.

Elle n'agit pas sur :

les formes sexuées du plasmodium falciparum.

Elle reste un excellent médicament des manifestations cliniques aiguës du paludisme. Sa faculté d'administration parentérale lui conserve une indication majeure: le traitement d'attaque du paludisme pernicieux. Pour la même raison, elle est encore indiquée dans les cas de paludisme compliqués d'intolérance gastrique.

Ses inconvénients principaux sont :

la longue durée du traitement,

le nombre important de récidives qu'elle ne peut éviter,

enfin, le plus grave, son inaction sur les formes sexuées du plasmodium falciparum.

On a pu obtenir un renforcement de l'action de la quinine par l'association de composés arsenicaux. Si le succès n'a pas couronné jusqu'ici ces tentatives, du moins les résultats encourageants qui ont été enregistrés ont-ils incité les chimistes à préparer des produits plus actifs.

III. — Deux nouveaux composés synthétiques, la plasmochine et l'atébrine, ont été proposés aux médecins. Ils ont déjà été longuement expérimentés avant nous, et nous avons voulu confirmer les heureux résultats obtenus dans divers pays.

La plasmochine :

Agit électivement sur :

les formes sexuées du *plasmodium falciparum*,

Agit plus modérément sur :

les formes asexuées des *plasmodium vivax* et *malariae*.

les formes sexuées des *plasmodium vivax* et *malariae*.

Elle n'agit pas sur :

les formes asexuées du *plasmodium falciparum*.

IV. — L'atébrine, dérivé acridinique synthétique

Agit sur :

les schizontes de toutes les formes de l'infection palustre,

les gamétocytes des *plasmodium vivax* et *malariae*.

Elle n'a aucune action sur :

les formes sexuées du *plasmodium falciparum*

Si, dans l'ensemble, l'action de l'atébrine ressemble à celle de la quinine, il n'en reste pas moins que l'atébrine présente les supériorités suivantes :

1° Durée moindre du traitement.

2° Gros écart entre la dose thérapeutique et la dose d'intolérance.

3° Possibilité d'emploi dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

4° Possibilité d'emploi chez les femmes enceintes sans aucun risque.

5° Nombre de récidives peu élevé,

Ses inconvénients sont :

Son inefficacité vis-à-vis des corps en croissant,

la coloration jaune qu'elle confère quelquefois aux téguments,

son administration orale, qui ne permet pas son emploi en cas d'intolérance gastrique ou de paludisme comateux. (Nous n'avons aucune pratique d'une solution d'atébrine pour injections intraveineuses, mise récemment à notre disposition en vue d'essais cliniques).

VI. — Il résulte de ce qui précède, que la quinine, la plasmochine et l'atébrine ont une action élective sur quelques-unes des formes parasitaires du paludisme.

Pris isolément, chacun de ces médicaments ne correspond pas au médicament idéal, capable de convenir dans tous les cas.

Les associations qui nous paraissent recommandables sont :

Quinine + plasmochine.

Atébrine + plasmochine.

VII. — L'association plasmochine + atébrine représente une thérapeutique complète du paludisme. Utilisée par nous pour le traitement de 24 cas, aux doses quotidiennes de 0 gr. 30 d'atébrine et de 0 gr. 02 ou 0 gr. 03 de plasmochine, répétées respectivement pendant cinq ou huit jours, elle nous a permis d'obtenir une guérison clinique et hématologique rapide de tous nos malades.

VIII. — La lutte antipaludique qui, du moins dans certains pays, semble s'orienter vers la stérilisation médicamenteuse des réservoirs de virus, possède désormais des agents thérapeutiques d'action rapide et sûre, qui font augurer favorablement de son avenir.

IX. — Nous ne saurions terminer notre ouvrage sans reconnaître qu'il nous manque un certain recul dans le temps pour porter ici un jugement absolu.

Les premiers travaux sur l'atébriane, dernier-né des deux produits que nous avons étudiés, ont paru depuis trois ans seulement, et, sur un sujet aussi important et aussi varié que le paludisme, de longues campagnes de lutte sont nécessaires pour porter un jugement définitif.

Cependant, nous gardons la conviction que les brillantes qualités que nous avons pu reconnaître à l'atébriane et à la plasmochine, placeront longtemps ces deux médicaments au premier plan de l'arsenal thérapeutique antipaludique.

---



## Bibliographie

---

- \* ARBONA A. — Ensayo preliminar con Atébrina en el tratamiento de la malaria. *Bol. ass. med. Puerto-Rico*, junio 1932, p. 248.
- BARBER, KOMP et NEWMAN. — Observations and experiments in the Panama. *United Fruit Company, Med. Dép.* 1928, p. 34.  
— *Public Health rep.* 1929, vol. 44.
- \* BENARROCH. — Traitement du paludisme par l'Atébrine. *Ac. nat. medic. Caracas*, Juil. 1932.
- BHATTACHARRYA et ROY CHOWDHURY. — Plasmochin in black-water fever. *Ind. med. gaz.* V. 63 1928, p. 630.
- \* BOURGUIGNON. — Contribution à l'étude de l'évolution spontanée du paludisme. *Ann. soc. belge Méd. Trop.*, Juin 1931.
- BROSIUS. — Plasmochin in malaria. *U. F. C. Med. Dep.* 1927.  
— The rôle of Plasmochin in sanitation. *U. F. C. Med. dep.* 1930, p. 39.  
— The rôle of Plasmochin in sanitation. *U. F. C. Med. Dep.* 1931, p. 84.
- BRUCE PHELPS et JANTZEN. — Clinical experiences with Atébrin. *U. F. C. Med. Dep.* 1931, p. 69.
- BRUMPT. — Précis de parasitologie.
- CLARK. — Rapport à la Société des Nations. *Ch. Malaria*, 188, 12 décembre 1932.
- \* CLEMSHA et MOORE. — Fives years antimalaria measures on the Travancore Tea Companies Estates. *Ind. Med. Gaz.*, 1930, déc.

- CLEMSHA. — Furter notes on antimalarial measures on the Travancore Tea Companies Estates. *Ind. Med. Gaz.* 1931, nov., p. 1.001.
- CORDES et DE LA TORRE. — Experiences with Plasmochin in Malaria. *U. F. C. Med. Dep.* 1927.
- CORDES. — Further notes on Plasmochin. *U. F. C. Med. Dep.* 1928, p. 104.
- CORDES et DE LA TORRE. — First experience with Atébrin, a new antimalaricum. *U. F. C. Med. Dep.* 1931, p. 51.
- \* CUENCA. — Sobre la importancia de la Atébrina. *Rev. Soc. Med. Quir. de Zuila*, n° 8 1932, p. 32.
- DAS GUPTA. — Traitement d'un cas de f. bilieuse-hémoglobulinurique par l'Atébrine. *Ind. Med. Gaz.* 1932, n° 6, p. 330.
- DEECKS. — Progress in Malaria control. *U. F. C. Med. Dep.* 1928, p. 98.
- DE LANGEN. — Quelques considérations sur le traitement et la prophylaxie du paludisme. *Rapport S.D.N., Ch. Mal.* 189, Janv. 1933.
- DOFLEIN et REICHENOW. — Hchbuch der protozoen kunde, 5° Edit. Jena 1929.
- DRENOWSKI. — Therapeutische Versuche an malaria kranken mit Atebrin und Plasmochin. *Arch. Schiff. Trop. Hyg.* 1932, B. 36, p. 373.
- ECKARDT. — Ueber die ambulant behandlung der malaria tropica mit Atébrin bei neger kindern in Africa. *Arch. Schiffe Trop. Hyg.* 1932, p. 521.
- \* FILLARDI. — Prime applicazione de un novissimo rimedio antimalarico. *Bol. Asss. Cult. Med. Mat.* 1932, n° 22.
- FISHER et WEISE. — Ueber wirkungen und nebenwirkungen des Plasmochin bei der behandlung der menschlichen malaria. *Deut. Med. Wch.* 1927, Aug.
- FLECHTER et KANAHARAYER. — Plasmochin in the treatment of malaria. *Ind. Med. Gaz.* 1927, septemb. p. 499.

- FLECHTER. — Coments on some results. *Trop. Disease Bull.* 1930.
- FOURNEAU, M. et M<sup>me</sup> TREFONEL et BENOIT. — Contribution à la chimiothérapie du paludisme. *Ann. Inst. Past.* 1930, p. 503.
- FOURNEAU, TREFONEL, BOVET et BENOIT. — Contr. à la chimiothérapie du paludisme. *Ann. I. P.* 1931, n° 5, p. 514.
- FROILANO DE MELLO et BRAS DE SA. — La plasmochinisation en masse des localités malariennes et ses résultats prophylactiques. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1931, oct.
- FROSCH. — Die bekämpfung der malaria. *Zeit. f. Hyg.* t. XLIII, mai 1903.
- \* GOLGI. — Sulla Infezione malarica. *Arch. p. l. Sc. Med.* n° 4, 1885.
- \* GRASSI et FELETTI. — Malariaparasiten in den vögeln. *Cent. f. Bacter.* 1891, n° 12.
- GREEN. — Plasmochin in Malaria. *Ind. Med. Gaz.* 1929, n° 64, p. 614.
- GREEN. — A report on fifty cases of malaria treated with Atebrin. *The Lancet* 1932, April, p. 826.
- \* HOFFMANN et VARGAS. — Algunas obs. de experimentation terapéutica con la Atébrina Bayer en el paludismo. *Bol. I. H.* 1932, n° 3, p. 49.
- HORLEIN. — Ueber die chemischen grundlagen und die Entwicklungsgeschichte des plasmochin. *Beichft. z. Arch. Schif. Trop. Hyg.* 1926, n° 3, p. 305.
- JAMES, NICOL et SHUTE. — On the prevention of malaria with Plasmochin. *The Lancet*, Aug. 15, 1931, p. 341.
- JAMES. — La chimioprophylaxie de la malaria. *Bull. Off. Int. Hyg. Publ.* Déc. 1931.
- \* JAMES, NICOL et SHUTE. — A study of induced malignant tertian malaria. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1932, vol. 25, p. 1.153.
- \* JARVIS. — Results of treatment of malaria by Plasmochin, Quinin et Atebrin together with some observations on malaria convalescents. *Jl. Roy. Army Med. Corps* 1932, t. 59, p. 190.

- \* KAISER. — Chinin en chinoplasmin prophylaxis. *Gemesk. Tijds. v. Nederl. Indie*, 1931, nov.
- KIKUTH et TROPP. — Studies ueber Vogel malaria. *Ab. Geb. Auslandsk. Hamb. Univ.* 1927.
- KIKUTH. — Zur weiterentwicklung synthetisch darge steller malaria mittel. *Deut. Med. Woch.* 1932, n° 14, p. 350.
- Risultati ottenuti col nuovo antimalarico sintetico « Atebrin ». *Riv. d. Mal. Fasc.* 3, 1932.
- \* KINGSBURY et RUSSEL AMIES. — The attempted control of malaria by Plasmochin prophylaxis. *Bull. Inst. Med. Research Fed. Malay. St.* 1931, n° 3.
- A field experiment on the value of Plasmochin in the prophylaxie of malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1931, v. XXV, p. 159.
- KLIGER et MER. — Periodic intermittent treatment with Chinoplasmin as a measure of malaria control in a hyperendémic area. *Riv. di Mal.* 1931, Juill.-Août.
- KNOWLES et DA SGUPTA. — Clinical studies in malaria by cultural and enumerative methode. *Ind. Med. Gaz.* 1932, v. 67, p. 432.
- KOCH. — Malaria expedition. *Deut. Med. Woch.* 1900.
- LAVERAN. — Traité des fièvres palustres.
- LEMAIRE, THIODET, LAGET et M<sup>lle</sup> FLANDRIN. — Traitement du Paludisme par l'Atébrine et la Plasmochine. *Algérie Médicale*, Avr. 1933, p. 219.
- \* MACKENZIE. — On examination of the question of Quinine prophylaxis. *Kenia Med. Jl.* 1927, Jan. n° 3.
- \* MAC NABB et STEWART. — Experience in the Quinine prophylaxis of malaria infections in the Panama canal. *Am. Jl. Trop. Med.* 1927, nov.
- MACPHAIL. — Plasmochin as an aid in malaria prevention in Guatémala. *U. F. C. Med. Dep.* 1930, p. 29.
- \* MAJUNDER. — Plasmochin in malaria. *Jl. Trop. Med. Hyg.* 1929, v. 32, p. 47.

- MANIFOLD. — Report on a trial of plasmochin and Quinin in the Treatment of benigne tertian malaria. *Jl. Roy. Army Med. Corps.* May-June 1931.
- MANSON. — Tropical Diseases.
- \* MANSOON-BAHR. — Further observations on the effects of plasmochin and plasmochin compound on the gametocytes of benign tertian and subtertian malaria. *The Lancet*, Jan. 1928.
- The treatment of the malaria. *ibid.* Janv. 1931.
- MARCHOUX. — Paludisme.
- Variétés nouvelles sur le paludisme. *Bull. Acad. Med.* 1931, oct. 13.
- Traitement du paludisme. *Rapp. S.D.N. Ch. Mal.* 193, Fév. 1933.
- MONNIER. — Essais de la Plasmochine simple dans le paludisme expérimental. *Bull. Soc. Path. Exot.* Fév. 1931.
- MUHLENS. — Die Plasmochinbehandlung der malaria. *Deut. Med. Woch.* Nov.-Déc. 1927.
- Plasmochine et Atébrine, antipaludiques de synthèse. *Munch. Med. Woch.* 1932, n° 14, p. 537.
- L'Atébrine, agent curatif du paludisme. *Deut. Med. Woch.* 1932, n° 25, p. 994.
- MUHLENS et FISHER. — Traitement du paludisme avec l'Atébrine. *Arch. Schiff. Trop. Hig.* 1932, n° 36, p. 196.
- NAPIE et DAS GUPTA. — Atebrin: Synthetic drug for the treatment of malaria. *Ind. Med. Gaz.* 1932, vol. 67, p. 181.
- NAPIER, DAS GUPTA et BUTCHER. — Field experiments with Atebrin and Plasmochin. *Ind. Med. Gaz.* 1932, vol. 67, p. 186.
- NOCHT et MUHLENS. — Traitement du paludisme par la Plasmochine. II<sup>e</sup> Congrès du paludisme Alger, 1930.
- ORENSTEIN. — Atebrin in the treatment of severe malaria. *Brit. Med. Jl.* 1932, N° 3.730, p. 8.

- PELTIER. — Rapport sur la question étudiée par la commission du paludisme de la S.D.N. Alger mai 1930.  
*Ann. Med. Pharm. Col.* 1931, Janv.-Fev.
- PETER. — Sur l'action de l'Atébrine dans le paludisme naturel. *Deut. Med. Woch.* 1932, N° 14, p. 533.
- PIER et CORNELSON. — Les progrès réalisés dans la chimiothérapie du paludisme. *Istambul Seriryati* 1932, N° 6, p. 311.
- \* PIEBENGA. — Epidémie de malarie à la maison d'aliénés de Franaerk. *Nederl. Tijds. Geneesk.* Jrg. 76, 1., N° 4.
- RAYNAUD, BOUSSER, ALCAY, CATTOIR et MARILL. — Premiers résultats du traitement du paludisme par l'association thérapeutique Atébrine - Plasmochine. *Algérie Médicale*, Avril 1933, p. 212.
- ROEHL. — Die virkung des Plasmochin auf die Vogelmalaria. *Beih. Arch. Schiff. Trop. Hyg.* 1926, N° 3, p. 305.
- RONNEFELDT. — Plasmochinprophylaxis in Liberia. *M. W.* 1931, N° 6.
- ROSS. — Researches on malaria. *Les Prix Nobel*, Stockholm, 1904.
- \* RUSSEL AMIES. — The use of Plasmocchin in Subter-tian malaria. *Bull. Inst. Med. Res. Feder. Malay. St.* 1930.  
— Plasmochin in prophylaxis of birds malaria. *Ann. Jl. Trop. Med.* 1931, N° 4.
- SCHULEMANN, SCHONHOFER et WINGLER. — Beiträge zum chemischen nachweis des Plasmochin. *Ab. Geb. Ausl. Hamb. Univ.* 1927.
- SERGEANT E. et CATANEI. — Paludisme des oiseaux. Une question de nomenclature. *Arch. Inst. Past. Alg.* 1929, Sep.-Dec.
- SERGEANT (E. et E.), PARROT, FOLEY, CATANEI et SEVENET. — Etude épidémiologique et prophylactique du paludisme. 23°, 24°, 25° campagnes en Algérie. 1924-25-26. *Ann. Inst. Past.* 1928, Juill., p. 782.

- SERGEANT ET. et CATANEI. — Résultat du traitement d'enfants indigènes par la plasmochine en Algérie. *Arch. I. P. A.*, 1930, Mars, p. 119.
- SERGEANT (E. et E.), PARROT, FOLEY, CATANEI et SE-NEVET. — Etude épidémiologique et prophylactique du paludisme en Algérie 1927-28-29. *Ann. I. P.*, 1931, N° 4.
- SERGEANT ET. et ED. — Paludisme et Armée d'Orient. *Mer-cure de France*, Nov. 1931, p. 67.
- SINTON et BIRD. — Studies in malaria with special refe-rences to treatment. *Ind. Jl. Med. Res.* 1928, July, p. 159.
- SINTON, BALLY, DIWAN et CHAND. — Rapport à la S. D. N. *Ch. Malaria*. 188, Déc. 1932 .
- SIOLI. — Sur l'action de l'Atébrine dans le paludisme ino-culé des paralytiques. *Deut. Med. Woch.* 1932, vol. 67, p. 531.
- SLATINEANU, BALTEANU et ALEXA. — Arch. Roumaines de Path. *Exp. et Micr.* 1932, p. 209.
- SMITH. — Treatment of malaria by chinin and plasmochin. *Jl. Roy. Army.* 1929, vol. 35, p. 81.
- SOERNO. — Quelques considérations sur le traitement de la prophylaxie du paludisme. *Rapp. du Pr. DE LAN-GEN à la S.D.N. Ch. Mal.* 189, Genève, Jan. 1933.
- \* STEPHENS et OWEN. — Plasmodium Ovale. *Ann. Trop. Med. et Par.* 1927, July.
- STRICKLAND et ROY. — The behaviour of the plasmodia in the mosquito after treatment of the human host with Atebrin. *Ind. Med. Gaz* 1932, Vol. 67, p. 191.
- \* SWELLENGREBEL et DE BUCK. — Prophylactic use of Plasmochin in a dosage warranting reasonable sa-fety for routine treatment. *Proc. Roy. Acad. Sci. Amsterdam* 1931, N° 8.
- THAKKAR. — Traitement du paludisme au cours de la grossesse par la plasmochine. *Ind. Med. Gaz. H 4* 1928, p. 198.
- THONNARD-NEUMANN et LE DOUX. — The treatment of malaria with Erion. *U. F. C. Med. Dep.* 1931, p. 57.

\* TREFONEL. — La chimiothérapie du paludisme. Paris Med. 1932, N° 29.

WALLACE. — The use of Plasmochin compound and Quinin with indian labour in the estates conditions in Malaya. *Malayan Med. Jl.* 1930, May.

WARRINGTON YORK et MACFIE. — Chinin in prophylaxis of malaria. *The Lancet* 1925, nov.

\* WEISE et HECHT. — Action de la Plasmochine et de l'Atébrine sur l'utérus du lapin. *Deut. Med. Woch.* 1932 J.

WHITMORE. — The place of Plasmochin in malaria control. *U. F. C. Med. Dep.* 1929, p. 30.

\* YORKE et OWEN. — Plasmodium Ovale. *Ann. Trop. Med. Par.* 1930, Déc.

ZIEMANN. — Malaria und schwarzwasserfieber. *Hbuch der Tropenkr.* T. III, 1924.

---

\* Indique les travaux dont nous n'avons pu avoir qu'une analyse.

*Vu:*  
*Le Président de thèse:*  
AUBRY.

*Vu:*  
*Le Doyen:*  
LEBLANC.

*Vu et permis d'imprimer.*  
Alger, le 12 juin 1933.

*Le Recteur.*  
Pour le Recteur et par ordre:  
*Le Doyen de la Faculté de Médecine.*  
LEBLANC.









